

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. August 2001 (09.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/57042 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 487/04,  
A61K 31/395, C07D 513/04, 471/04, 498/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/01011

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. Januar 2001 (31.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 04 157.4 1. Februar 2000 (01.02.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCKLE GMBH [DE/DE]; Graf-Arco-Str. 3,  
89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRIEGEL,  
Hans-Günter [DE/DE]; Ulmer-Str. 6/7, 89134 Blaustein  
(DE). LAUFER, Stefan [DE/DE]; Karlstrasse 65/2,  
89143 Blaubeuren (DE). TOLLMANN, Karola [DE/DE];  
Rittergasse 1, 89143 Blaubeuren (DE). TRIES, Susanne  
[DE/DE]; Hauffstr. 2, 89584 Ehingen (DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstöter,  
Kinzebach & Partner, Sternwartstr. 4, 81679 München  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

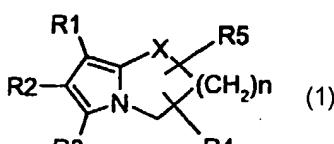
**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 4-PYRIDYL- AND 2,4-PYRIMIDINYL-SUBSTITUTED PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE IN PHARMACY

(54) Bezeichnung: 4-PYRIDYL- UND 2,4-PYRIMIDINYL-SUBSTITUIERTE PYRROLDERIVATE UND IHRE ANWEN-  
DUNG IN DER PHARMAZIE



(57) Abstract: The invention concerns 4-pyridyl- and 2,4-pyrimidinyl-substituted  
pyrrole derivatives of formula (1) and their use in pharmacy, wherein the variables  
have the meaning cited in the description. The compounds according to the invention  
have immunomodulating and/or cytokine release-inhibiting effect and are hence  
useful for the treatment of diseases associated with disorders of the immune system.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung 4-Pyridyl- und 2,4-Pyrimidinyl-  
substituierte Pyrrolerivate und ihre Anwendung in der Pharmazie der Formel (1), wo-

rin die Variablen die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen im-  
munmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauch-  
bar, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

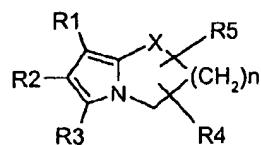
4-Pyridyl- und 2,4-Pyrimidinyl-substituierte Pyrrolderivate  
und ihre Anwendung in der Pharmazie

Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Pyridyl- und 2,4-Pyrimidinyl-substituierte Pyrrolderivate mit immunmodulierender und die Cytokinfreisetzung hemmender Wirkung, pharmazeutische Mittel, welche diese Verbindungen enthalten, und ihre Anwendung in der Pharmazie.

10 Pharmakologisch wirksame Pyrrolizinverbindungen, welche die 5-Lipoxygenase (5-LO) und die Cyclooxygenase-1 und -2 (Cox-1 und Cox-2) inhibieren, sind bereits bekannt. Beispielsweise werden antiphlogistisch wirksame Pyrrolizin-Verbindungen beschrieben in Arch. Pharm. 319, 231-234 (1986), 15 318, 661-663 (1985), 318, 663-664 (1985), 319, 500-505 (1986), 319, 749-755 (1986), 327, 509-514 (1994), 330, 307-312 (1997) sowie in J. Med. Chem. 1987, 30, 820-823 und 1994, 37, 1894-1897. Die erfolgversprechendste Verbindung dieses Typs ist die 20 6-(4-Chlorphenyl)-7-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrrol-Verbindung ML 3000, s. Drugs of the Future, 1995, 20, (10): 1007-1009. Sie unterdrückt die Freisetzung von Leukotrienen, Thromboxanen und Prostaglandinen. Die inhibitorische Wirkung auf die Bildung der Leukotrienen und der Prostaglandine ist bei dieser Struktur ausgewogen, schädliche Effekte einer reinen Hemmwirkung auf Cyclooxygenase -1 und -2 (Cox-1 bzw. Cox-2) mit vermehrter Bildung von Leukotrienen werden hier nicht beobachtet. Bei allen diesen Verbindungen ist die 1-Stellung 25 des Pyrrolizingerüstes unsubstituiert.

30

Die WO 95/32970, WO 95/32971 und WO 95/32972 betreffen Verbindungen der Formel,



wobei

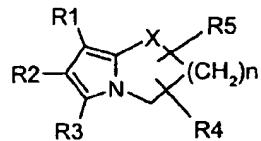
einer oder zwei der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> einen mono- oder bicyclischen, aromatischen, heterocyclischen Rest, der mindestens 5 ein Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatom aufweist, bedeuten können. Diese Verbindungen besitzen antiinflammatorische Wirkung.

Weitere anellierte Pyrrolverbindungen und strukturell ähnliche 10 Verbindungen sind beschrieben in US 5,260,451, US 4,546,100 und US 4,584,297; US 4,684,658; US 5,631,122; US 3,920,672; US 4,536,512; US 5,552,422; US 4,539,400; US 4,719,218; EP 608 15 133 A, DE 198 45 446 A, PCT/EP 99/09057 und DE 100 01 166. Es ist nicht offenbart, dass diese Verbindungen immunmodulierende oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung aufweisen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte anellierte Pyrrolverbindungen, die am Pyrrolring einen 4-Pyridyl-Substituenten aufweisen, immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung aufweisen. 20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die 4-Pyridyl- und 2,4-Pyrimidinyl-substituierte Pyrrolderivate und ihre Anwendung in der Pharmazie der Formel I

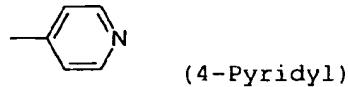
25

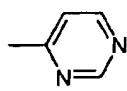


worin

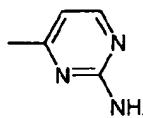
einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für eine Gruppe der Formel

30





(2,4-Pyrimidyl) oder



(3-Amino-2,4-pyrimidyl)

5 steht, die gegebenenfalls durch ein oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert ist,

der zweite der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für Phenyl oder Thienyl steht, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome

10 substituiert ist, und

der dritte der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für H, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>OH oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

15 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen,

X für CH<sub>2</sub>, S oder O steht und

n für 1 oder 2 steht,

20 und die optischen Isomeren physiologisch verträglichen Salze und physiologisch leicht hydrolyzierbaren Ester davon.

Die physiologisch verträglichen Salze können im vorliegenden 25 Fall Säureadditions- oder Basenadditionssalze sein. Für Säureadditionssalze verwendet man anorganische Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder organische Säuren, wie Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure und der- 30 gleichen.

Zu Basenadditionssalzen zählen Salze der Verbindungen der Formel I mit anorganischen Basen, wie Natrium- oder Kalium-

hydroxid, oder mit organischen Basen, wie Mono-, Di- oder Triethanolamin.

Physiologisch leicht hydrolysierbare Ester der Verbindungen 5 der Formel I sind beispielsweise Alkyl-, Pivaloyloxymethyl-Acetoxyethyl, Phthalidyl, Indanyl- und Methoxymethylester.

Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren 10 aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfasst.

Der Ausdruck "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl" umfasst geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-, i- oder t- Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

15 Der Ausdruck „Halogen“ umfasst ein Fluor-, Chlor- Brom- oder Iodatom und insbesondere ein Fluor- oder Chloratom.

Wenn der zweite der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für Phenyl steht, ist 20 dieses vorzugsweise durch ein Halogenatom, insbesondere ein Fluoratom, substituiert. Bevorzugt befindet sich das Halogenatom in 4-Position.

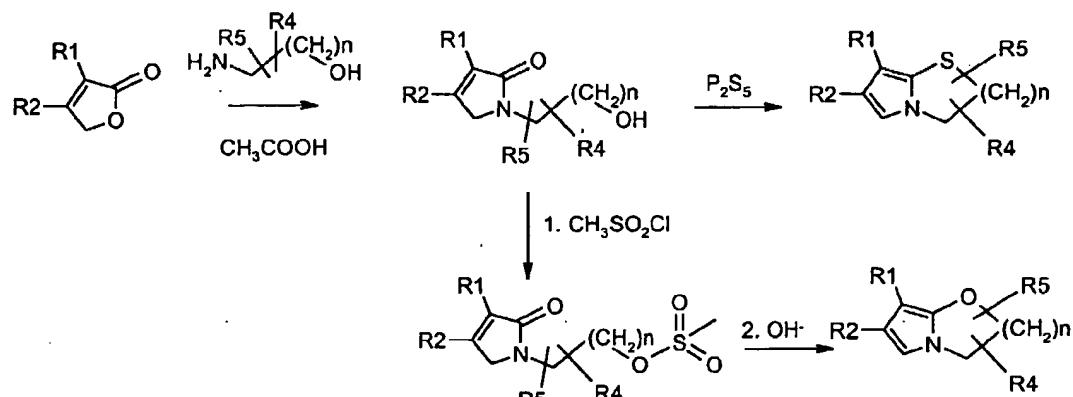
Wenn der zweite der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für Thienyl steht, ist 25 dieses vorzugsweise in 2-Stellung gebunden. Wenn die 2-Thienylgruppe substituiert ist, ist sie vorzugsweise mit einem Halogenatom und insbesondere in 5-Position substituiert.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in 30 Abhängigkeit von der Stellung der aromatischen und in Abhängigkeit von der Art der heteroaromatischen Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> nach verschiedenen Verfahren.

Die [α]-heterocyclisch anellierten Pyrrolverbindungen, bei denen für X = S, oder O steht, werden analog zu den in 35 WO 95/32970, WO 95/32971 und WO 95/32972 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Die Beispiele 23 und 24 beschreiben, wie 5H-Furan-2-on-Vorstufen mit den essigsauren Salzen von Aminoalkoholen zu 1-Hydroxy-Alkyl-2-pyrrolonen kondensiert werden, welche mit geeigneten Kondensationsmitteln (hier  $P_2S_5$  bzw. Methansulfonsäurechlorid) die  $[\alpha]$ -heterocyclisch anellierten Pyrrolverbindungen ergeben (Schema 1).

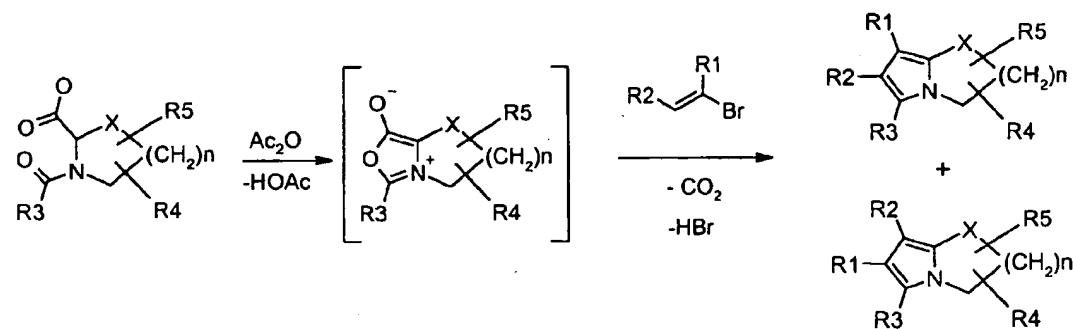
Schema 1



10

Der Aufbau der Pyrrolizine, Indolizine und deren 1-Thia-Analogen, mit bevorzugter Stellung von Pyridin und Pyrimidin-Rest in Position 5 bzw. 6 ( $R^3$ ) und 6 bzw. 7 ( $R^2$ ), erfolgt auf dem Weg einer 1,3-dipolaren Cycloaddition aus entsprechenden Münchnon- bzw. Sydnon-Vorläuferverbindungen und geeigneten Dienophilen oder Dipolarophilen (Schema 2).

Schema 2:



20

Dabei kann ein Pyridin oder Pyrimidin-Rest einerseits über die Münchnon-/Sydnon-Komponente, andererseits über die Dipolophilkomponente eingeführt werden. Als Dipolarophil finden Dehydrozimtsäureester, 3-substituierte Acetylencarbonsäureester, 5 2-halogensubstituierte Zimtsäuren oder 2-Halogenacrylate und Nitrostyrole Verwendung.

In der Reihe der Pyrrolizine werden zur Sydnonbildung N-Acyl-derivate des Prolin (Pyrrolidin-2-carbonsäure, vgl. Beispiele 10 1-9, 19, 20, 22), in der Reihe der Thiazolo[2,1-b]pyrrole (vgl. Beispiele 10 - 14) die N-Acylderivate der [1,3]-thiazolidin-2-carbonsäure) und in der Reihe der Indolizine N-Acylderivate der homologen Piperidin-2-carbonsäure (vgl. Beispiel 15-18) eingesetzt.

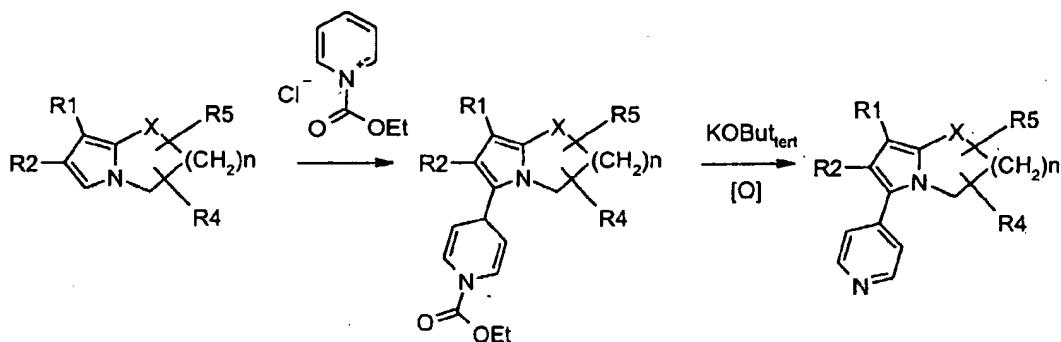
15 Beispielsweise führt die Cycloaddition des 2-Brom-3-(4-pyridyl)-propensäureethylesters an das in situ erzeugte Münchnon des N-(4-Fluorbenzoyl)-prolin zum Ester aus Beispiel 1, des 2-Brom-3-(4-fluorphenyl)-propensäureethylesters an das Münchnon 20 des N-(Isonicotinoyl)-prolin zum Ethylester der Pyrrolizincarbonsäure des Beispiels 19 und die Cycloaddition eines 2-Brom-3-(4-fluorphenyl)-propensäureethylesters an die intramolekular cyclisierte 3-(4-Fluorbenzoyl)-[1,3]-thiazolidin-2-carbonsäure führt zur Pyrrolizin-Verbindung aus Beispiel 10.

25 Durch den Einsatz von 1-Nitrostyrolen und N-Aroyl-Prolin gelangt man direkt zu 7-(bzw. 1-)unsubstituierten 5,6- (bzw. 2,3-)Diarylpyrrolizin-Verbindungen. Die Umsetzung des 1-Fluor-4-(2-nitrovinyl)-benzol mit 1- 30 Pyridin-4-carbonyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (N-Isonicotinoyl-prolin) führt zur Verbindung aus Beispiel 22.

Pyridin- und Pyrimidinsubstituenten lassen sich auch nachträglich in die aktivierten Pyrrol-Positionen der Pyrrolizine und 35 Indolizine und ihrer Thia- und Oxa-Analoga einführen (Schema 3 und 4). Die Umsetzung des 6-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizins mit dem aus Chlorameisensäureethylester

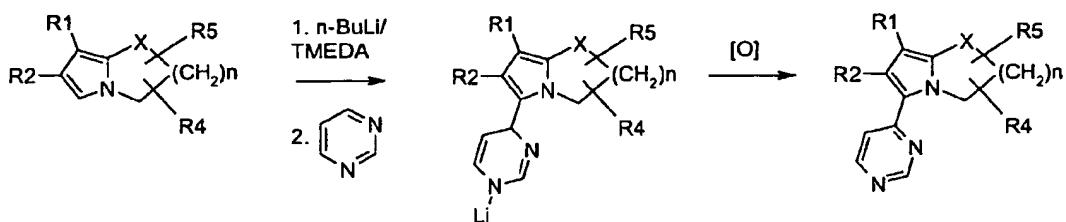
und Pyridin erhaltenen reaktiven 1-Ethoxycarbonyl-pyridiniumchlorid ergibt die Verbindung des Beispiels 21 ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = 4$ -Fluorphenyl).

5 Schema 3



Schema 4:

10



Insbesondere der 3-Amino-2,4-pyrimidinsubstituent kann ausgehend von den Acyl-derivaten der Monoaryl-substituierten Ver-

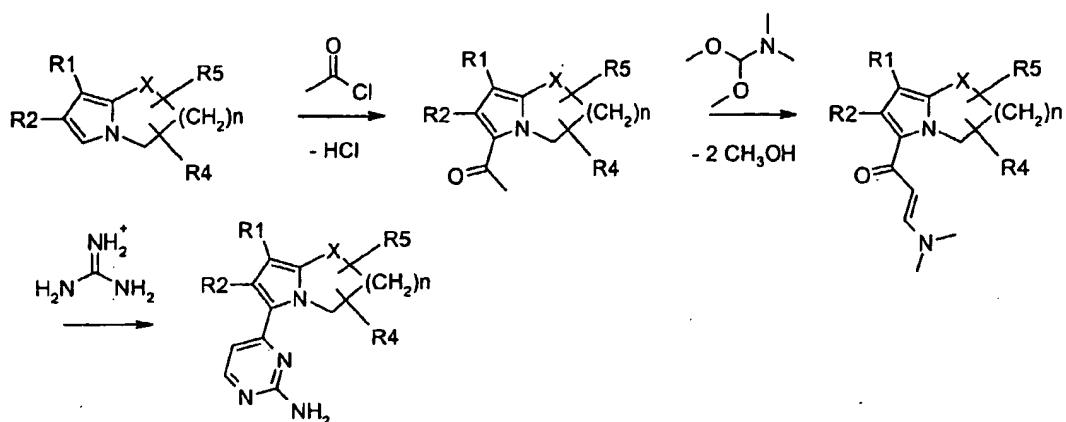
15

bindungen über Kondensation mit Dimethylformamid-dimethylacetal und Guanidin aufgebaut werden (Schema 5).

Der 3-Amino-2,4-pyrimidinsubstituent lässt sich nach dieser Methode in jede reaktive, unsubstituierte Position des Pyrrolringes des Pyrrolizidin und Indolizidinsystems einführen.

20

Schema 5:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in vitro und in vivo  
 5 immunmodulierende und die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung.  
 Sie eignen sich somit zur Behandlung von Erkrankungen, die im  
 Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems stehen. Bei-  
 spielsweise sind sie brauchbar zur Behandlung von Autoimmuner-  
 krankungen, Krebs, Multipler Sklerose, Arthritis, Inflammatory  
 10 Bowel Disease, Septischem Schock, Adult Respiratory Distress  
 Syndrome, und bei Transplantationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzel-  
 ne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen  
 15 therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Sie können als  
 solche verabreicht werden, im Allgemeinen werden sie jedoch in  
 Form pharmazeutischer Mittel verabreicht, d.h. als Mischungen  
 der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder  
 Verdünnungsmitteln. Die Verbindungen oder Mittel können oral  
 20 oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie  
 jedoch in oralen Dosierungsformen gegeben.

Art des pharmazeutischen Mittels und des pharmazeutischen Trä-  
 gers bzw. Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verab-  
 25 reichungsart ab. Orale Mittel können beispielsweise als Ta-  
 bletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien  
 enthalten, wie Bindemittel (z.B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sor-  
 bit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Lac-

tose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethyenglycol oder Siliziumdioxid), desintegrierende Mittel (z.B. Stärke) oder Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat). Orale flüssige Präparate können in Form wässriger oder öliger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen, Elixieren oder Sprays usw. oder als Trockenpulver zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vorliegen. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an ein Säugetier (Mensch und Tier) in Dosen von etwa 0,5 mg bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen wurde anhand 20 folgender Testsysteme untersucht.

#### **In vitro-Testverfahren mit humanem Vollblut**

Humanes Kalium-EDTA-Vollblut (à 400 µl) wird mit Testsubstanz 25 15 min. bei 37°C in einem CO<sub>2</sub>-Inkubator (5% CO<sub>2</sub>; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit 1 µg/ml LPS (*E.coli* 026:B6) bei 37°C im CO<sub>2</sub>-Inkubator (5% CO<sub>2</sub>; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird durch Stellen der Proben auf Eis, Zuge 30 gabe von DPBS-Puffer und anschließende Zentrifugation (1000\*g; 15 min) beendet. Der Plasmaüberstand wird zur Quantifizierung von IL-1β und TNFα mittels ELISA verwendet.

#### **In vitro-Testverfahren mit PBMCS**

35 Die mononukleären Zellen (PBMCS) werden aus 1:3 verdünntem humanen Kalium-EDTA-Vollblut mittels Dichtegradientenzentrifuga-

tion (Histopaque®-1.077) isoliert. Nach 2 Waschschritten mit DPBS-Puffer werden die mononuklearen Zellen in Makrophagen-SFM Medium resuspendiert und auf eine Zellzahl von  $1 \cdot 10^6$  Zellen/ml eingestellt.

5 Die PBMCs-Suspension ( $\approx 390 \mu\text{l}$ ) wird mit Testsubstanz 15 min bei  $37^\circ\text{C}$  in einem  $\text{CO}_2$ -Inkubator (5%  $\text{CO}_2$ ; 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Anschließend werden die Proben 4 Stunden mit 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  LPS (*E.coli* 026:B6) bei  $37^\circ\text{C}$  im  $\text{CO}_2$ -Inkubator (5%  $\text{CO}_2$ , 95% feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird durch Stellen der Proben auf Eis, Zugabe von DPBS-Puffer und Zentrifugation (15880\*g; 12 min) beendet. Der Überstand wird zur Quantifizierung von IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  mittels ELISA verwendet.

15 **In Vitro Testsystem zur Bestimmung der Hemmung der 5-Lipoxygenase**

Als Quelle für die 5-Lipoxygenase dienen menschliche Granulozyten. Durch Stimulation mit Calcium-Ionophor A 23187 wird 20 LTB4 (Leukotrien B4) aus endogener Arachidonsäure gebildet. Die Isolierung der Granulozyten und die Durchführung der Enzymreaktion erfolgt nach bekannten Verfahren (siehe Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 307 - 312 (1997)).

25 Das mit Heparin vor Gerinnung geschützte Blut wird über einem diskontinuierlichen Percoll®-Gradienten zentrifugiert und die Granulozytenschicht abpipettiert. Nach Lyse der Erythrozyten werden die Granulozyten mehrmals gewaschen und anschließend auf eine bestimmte Zellzahl eingestellt. Die Enzymreaktion 30 wird dann in An- bzw. Abwesenheit der Testsubstanz nach Zugabe von  $\text{Ca}^{2+}$  mit Calcium-Ionophor A 23187 gestartet. Die Synthese der Leukotriene wird nach 1,5 Minuten gestoppt. Die Proben werden abzentrifugiert, der Überstand verdünnt. Die quantitative Bestimmung von LTB4 erfolgt mittels ELISA.

**In vitro Testsystem zur Bestimmung der Hemmung der Cyclooxygenase-1**

Bei diesem Testsystem wird die von menschlichen Thrombozyten  
5 nach Zusatz von Calcium-Ionophor gebildete Prostaglandin E2-  
Menge mittels ELISA bestimmt. Dabei werden die Thrombozyten  
nach Zentrifugation über einen diskontinuierlichen Percoll®-  
Gradienten gewonnen. Die Enzymreaktion und die Bestimmung der  
10 gebildeten Metaboliten erfolgt prinzipiell wie bei der Bestim-  
mung der 5-Lipoxygenase-Hemmung. Unterschiede bestehen hin-  
sichtlich der Inkubationszeit. Weiterhin ist die Zugabe eines  
Thromboxansynthase-Hemmstoffes notwendig (siehe Arch. Pharm.  
Pharm. Med. Chem. 330, 307 - 312 (1997)).

**15 In vitro Testsystem zur Bestimmung der Hemmung der Cyclooxygenase-2**

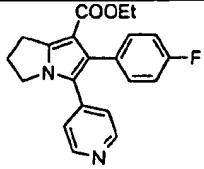
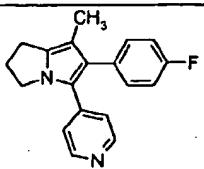
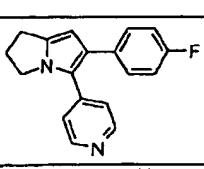
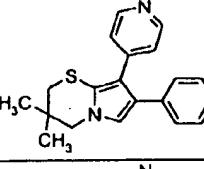
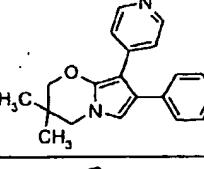
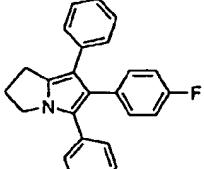
COX2 (aus Placenta des Schafs) wird mit Testsubstanz 10 min  
bei 4°C vorinkubiert, dann mit Arachidonsäure (5  $\mu$ M) bei 25°C  
20 10 min stimuliert. Als Referenz dient Diclofenac (IC50(COX2) =  
 $3,0 \cdot 10^{-6}$  M). Die Bestimmung erfolgt in 3 Verdünnungen ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  
 $10^{-5}$  M). Die PGE2-Konzentrationen werden mittels ELISA quan-  
tifiziert (siehe Mitchell J.A. et al., Proc. Nat. Acad. Sci  
90: 11693-11697 (1993)).

Tabelle 1: Einfluss der Testverbindungen auf die Freisetzung von Entzündungs-Mediatoren ( $IC_{50}$  Werte in  $\mu\text{mol}$ , und proz. Hemmung bei  $\mu\text{mol}$  [ $\mu\text{mol}$  / %]):

Beispiel	Struktur	COX-I	COX-2	5-LO	TNF $\alpha$	IL-1 $\beta$
1A		-	-	-	PBMC: 10/13  Vollblut- methode: 30	PBMC: 10/21  Vollblut- methode: 30
2		-	-	-	PBMC: 10/37  Vollblut- methode: 16	PBMC: 10/17  Vollblut- methode: 2.9
3		-	5.7	3.7	PBMC: 4.0  Vollblut- methode: 28	PBMC: 5.0  Vollblut- methode: 22
4		1.9	3.4	2.4	PBMC: 6.0  Vollblut- methode: 41	PBMC: 5.7  Vollblut- methode: 59
5		-	5.8	0.027	PBMC: 1.4 10/88 1/44	PBMC: 10/-
1B		-	n.d.	2.0	PBMC: 1.4 10/60 1/12	PBMC: 1.4 10/- 1/+
7		10/40			Vollblut- methode: 48	Vollblut- methode: 52

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

19A		2.9	5.5	2.05	PBMC: 10.0/60 1.0/0	PBMC: 10.0/21 1.0/0
21		0.13	PBMC: 0.34  Vollblut- methode: 6.0 10/33	-	PBMC: 26	PBMC: 5.6  Vollblut- methode: 37
22		0.23	1.5	0.67	PBMC: 10/34	PBMC: 10/59 1/+
23		10/83 1.0/0 3.5	PBMC: 10/50 1/10 4.0	0.05	PBMC: 10/79 1/0	PBMC: 1/19
24		-	4.0	1.35	PBMC: 10/42	PBMC: 10/48
25		-	-	-	PBMC: 87	PBMC: 100/+++

PBMC : peripheral blood mononuclear cells

BEST AVAILABLE COPY

Beispiel 1A: 3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester

a) N-(4-Fluorbenzoyl)-prolin

5

L-Prolin (15.0 g, 130 mMol) wird in NaOH (5 %, 150 mL, 190 mMol) gelöst und die Lösung im Eisbad abgekühlt (0-5°C). Unter starkem Rühren wird 4-Fluorbenzoylchlorid (19.0 g, 120 mMol) zugetropft, die Kühlung entfernt und 1 h weitergeführt. Nach Ansäuern der Reaktionsmischung mit HCl (10%ig, 45 mL) setzt sich das Amid in großen Klumpen ab, die zerkleinert, mit Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt und mit Wasser (50 mL) gewaschen werden. Die Substanz wird im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet: 24.41 g.

15 Schmp.: 174.0°C, Ausbeute: 79 %; C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>3</sub>; MW = 237.23.

IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 1735, 1605, 1585, 1514, 1440, 1230, 1180, 1161, 856, 762 513; -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 7.64 - 7.57 (m, 2H, ); 7.16 - 7.07 (m, 2H); 4.78 - 4.71 (m, CH); 3.63 - 3.57(CH<sub>2</sub>); 2.36 - 1.85 (m; 2 CH<sub>2</sub>).

20

b) Brom-carbethoxymethylen-triphenyl-phosphoran

25

Carboethoxymethyl-triphenylphosphoniumbromid (43 g, 100 mMol) wird in Wasser (100 mL) gelöst und im Eisbad gekühlt. Bei 0-5°C wird NaOH (10%, 40 mL, 100 mMol) zugetropft, bis ein pH von 9 erreicht ist. Die abgeschiedene harzige Masse wird abgetrennt, mit Ether digeriert und die gebildeten Kristalle abgesaugt (31 g, 87%). Die Substanz wird im Exsiccator im Dunkeln über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

30

Die getrocknete Verbindung (Carboethoxymethyliden-triphenylphosphoran, 30 g, 0.086 Mol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 mL) gelöst und die Lösung im Eisbad auf 5°C gekühlt. Die Lösung von Brom (13.9 g, 0.087 Mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) wird langsam zugetropft und der Ansatz noch 30 min bis zum Verschwinden der Bromfärbung nachgerührt.

Im Scheidetrichter wird die organische Phase zunächst mit Wasser (50 mL), dann zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) gewaschen, bis das gesamte HBr neutralisiert ist. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Aceton/n-Hexan (60 mL, 2:1) kristallisiert. Die Kristalle werden mit dieser Mischung (40 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet: 27.5g.

Schmp.: 151.9 °C, Ausbeute: 75 %; C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrO<sub>2</sub>P; MW = 427.28.  
IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 2981, 1650, 1583, 1434, 1301, 1101, 693;

10 -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>:) δ[ppm] = 7.73 - 7.44 (m; 15H, ar.); 3.935 (q; J=7 Hz, 2H); 0.885 (t; J=7 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>:) δ[ppm] = 162.5, 149.8, 141.8, 137.9, 123.7, 118.1, 63.2, 14.1.

15

### c) 2-Brom-3-(4-pyridyl)-propensäureethylester

Unter Lichtausschluß wird Brom-carbethoxymethylen-triphenylphosporan (9.0 g, 21 mMol) in Toluol (60 mL) in Lösung gebracht und anschließend die Lösung von Isonicotin-aldehyd (4-Pyridin-carbaldehyd, 2.14 g, 20 mMol) in Toluol (9 mL) zugesetzt. Der Ansatz wird im Dunkeln 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wird daraufhin im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Ether (40 mL) digeriert und die Etherphase vom kristallinen Feststoff abgesaugt. Die Kristalle werden noch 2-mal mit Ether (10 mL) gewaschen und die gesammelten Etherlösungen werden im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand (6.63 g) wird sc mit einem Ether/n-Hexan-Gemisch (2:1) an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gereinigt. Die gesuchte Substanz erscheint in den Fraktionen 1-5: 4,9 g dunkelbraunes Öl.

Ausbeute: 95.7 %; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>; MW = 256.10.; -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>:) δ[ppm]: 8.72 - 8.69 / 7.66 - 7.63 (AA'BB'; 4H, ar.); 8.12 (s, 1H); 4.43 - 4.32 (q, J=7.1Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.44 - 1.37 (t; J=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>)

35

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>:) δ[ppm]: 162.5,; 149.8,; 141.8,; 137.9,; 123.7,; 118.1,; 63.2,; 14.1

d) 3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester

5 N-(4-Fluorbenzoyl)-prolin ( 9.48 g, 40 mMol) wird in Aceanhydrid (60 mL) suspendiert, in einer Rückflussapparatur unter Argon auf 80°C temperiert, bis eine klare Lösung erhalten wird (20 min), dann tropfenweise mit 2-Brom-3-(4-pyridyl)-acrylsäureethylester (12.28 g, 8 mMol) in Toluol (10 mL) versetzt  
10 (8 min) und das Reaktionsgefäß in ein vorbereitetes heißes Ölbad (120 °C) getaucht. Man erhitzt die dunkle Mischung 21 h unter Rückfluss, worauf dc kein Edukt mehr nachweisbar ist (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; Ethylacetat/n-Hexan 1:1). Die Reaktionslösung wird abgekühlt und mit Ethylacetat (50 mL) versetzt, der organische  
15 Überstand wird abgegossen. Der im Kolben abgeschiedene Feststoff wird 2-mal mit Ethylacetat (30 mL) in der Hitze digeriert. Überstand und Ethylacetat-Lösungen werden vereint und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (200 mL) aufgenommen und die Ethylacetatphase mit wasser (100 mL),  
20 NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) und wieder Wasser (100 ml) neutral gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc) und eingeengt. Aus der eingeengten Ethylacetatphase (30 mL) kristallisiert ein hellbeiger Feststoff. Nach Absaugen, Waschen (Ethylacetat) und nach Trocknen bleiben 2.93 g des gesuchten Produktes.  
25 Nach Einengen der Mutterlauge werden weitere 2.1 g eines Kristallisates erhalten das eine Mischung aus Produkt und Nebenprodukt darstellt.

Ausbeute: 21 %, C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; MW = 350.40.

IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 2985, 1695, 1510, 1222, 1136, 1093, 839,  
30 584, 525

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>:) δ[ppm] = 8.46 - 8.43 / . 7.14 - 7.11 (AA'BB'; 4H, -pyridyl); 7.10 - 6.92 (m; 4H, ar.); 4.22 - 4.12 (q; J=7.1Hz, 2H); 4.02 - 3.95 (t; J=7.2Hz, 2H); 3.27 - 3.19 (t; J=7.5Hz, 2H); 2.63 - 2.48 (m; J=7.3Hz, 2H); 1.24 - 1.17 (t; J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ[ppm] = 164.5, 148.9, 145.2, 143.5, 131.1, 131.0, 127.2, 156.0, 115.8, 115.4, 59.4, 46.8, 26.6, 26.4, 14.3.

5 Beispiel 1B: 3-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-carbonsäureethylester

SC Trennung des unter Beispiel 1A, d) erhaltenen Gemisch-Kristallisates (2.1 g):  
10 Trennung auf Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- Ether /THF 9:1: Fraktionen 6 - 9: Substanz 1A (1.15 g)  
Fraktion 10 -12: Gemisch 1A + 1B;  
Fraktionen 13 - Ende: Substanz 1B (0.3 g);  
Ausbeute: 0.3 g (2 %) C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; MW = 350.40.  
15 IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 2983, 1702, 1600, 1523, 1489, 1435, 1218, 1171, 1161, 1028, 849, 8 34,  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm] = 8.56 - 8.53 / 7.32 - 7.29 (m; 4H, -pyridyl); 7.48 - 7.41 / 7.16 -7.07 (m; 4H, ar.); 4.09 - 3.99 (q; J=7.1Hz, 2H); 3.92 - 3.85 (t; 7.1Hz, CH<sub>2</sub>); 3.03 - 2.95 (t; J=7.3Hz, CH<sub>2</sub>); 2.58 - 2.48 (quin; J=5.4Hz, CH<sub>2</sub>); 1.02 - 0.94 (t; J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>)  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 165.1; 163.8; 160.1; 149.2; 143.7; 136.7; 133.0; 131.8; 131.6; 127.8; 123.8; 115.2; 114.8; 59.7; 46.1; 27.0; 24.5; 13.7

25

Beispiel 2: 3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäure

3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 1A, 1,0 g, 2.8 mMol) wird in einer ethanolischen KOH (10 %, 10 mL, 18 mMol) 16 h refluxiert. Anschließend wird der Ethanol im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Wasser (10 mL) aufgenommen und mit verd. HCl neutralisiert bis sich die freie Säure vollständig abgeschieden hat. Diese wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.78 g.  
Schmp.: Zers.; Ausbeute: 85 %; C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; MW = 322.34.

IR (KBr):  $1/\lambda$  (cm<sup>-1</sup>) = 1683, 1602, 1512, 1149; -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> / d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ [ppm] = 8.40 - 8.37 / 7.19 - 7.16

(AA'BB'; 4H, -pyridyl); 7.07 - 6.92 (m; 4H, ar.); 3.98 (t;

J=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.23 (t; J=7.4 Hz, CH<sub>2</sub>) 2.92 (s; OH); 2.54 (t;

5 J=7.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub> / d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$ [ppm] = 165.8, 164.2, 159.3,; 148.4,;

145.3,; 143.6, 131.2, 131.0, 127.4, 127.3, 126.5, 126.0,

123.8, 115.6, 115.2, 105.9, 46.6, 26.5, 26.2.

10 Beispiel 3: [3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]-methanol

Unter Argon wird 3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 1A, 4.56 g, 15 13 mMol) in abs. THF (100 mL) gelöst und durch ein Septum über die Kanüle einer Spritze Na-bis-methoxyethoxy-aluminiumhydrid (Vitride<sup>R</sup>) zugetropft (20 min). Bei 50°C wird 2 h gerührt, worauf dc kein Edukt mehr nachzuweisen ist (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - Ethylacetat/n-Hexan 3:7), dann lässt man abkühlen. Zur Reaktionslösung wird vorsichtig H<sub>2</sub>O (25 mL) getropft, dann im Vakuum eingeengt (THF abgedampft), der wässrig organische Rückstand mit Ethylacetat (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird 2-mal mit Wasser (40 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc getrocknet und im Vakuum eingeengt. (5,0 g) Der rotlich braun 20 gefärbte, harzige Rückstand wird aus Diethylether (10 mL) kristallisiert. Die Kristalle werden mit Ethylacetat (5 mL) und Ether (5 mL) gewaschen und getrocknet.

Es verbleiben 3.67 g der gesuchten Verbindung

Ausbeute: 91.5 %; C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O; MW = 308.35;

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ [ppm] = 8.43 - 8.40 u. 7.21-7.18 (AA'BB'; 4H, -pyridyl); 7.18 - 7.12 (m; 2H, ar.); 7.05 - 6.95 (m; 2H, ar.); 4.55 (s; CH<sub>2</sub>); 3.96 (t; J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.01 (t; J=7.3 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.53 (quin; J=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>).

35 Beispiel 4: 5-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

[3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]-methanol (3.08 g, 10 mMol) wird mit Iodwasserstoffsäure (57 %, 18 mL, 134 mMol HI) im Ölbad bei 120°C erhitzt (Reflux). Die zunächst ungelöste Substanz hat sich nach 45 min im 5 Ansatz verteilt, dc (Ether, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ist kein Edukt (rf=0.05) mehr nachweisbar (Produkt rf=0.9, Iodid rf= 0.6). Die Lösung wird nach dem Abkühlen (1h) mit 50 mL Wasser verdünnt und mit 100 mL Ethylacetat überschichtet. Die Wasserphase wird mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg (30 mL) vorsichtig neutralisiert. und die Pha- 10 sen getrennt. Die Wasserphase erneut mit Ethylacetat (50 mL) extrahiert, die vereinten Ethylacetatauszüge mit Natriumthio- sulfatlösung (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 2% ig, 40 mL) entfärbt und nach erneutem Waschen mit Wasser (50 mL) über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bleiben 2.28 g Rück- 15 stand, der aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat zu einer harzigen Masse er- starrt. Die Substanz wird sc (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Ether) gereinigt und die aus den Fraktionen durch Abdampfen des Lösungsmittels erhalten- 20 ne Substanz (Fraktionen 1-17, 1.74 g) aus Diisopropylether kristallisiert. Es werden 1.37 g reiner Verbindung erhalten.

Ausbeute: 47 %; C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>; MW = 292.36

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm] = 8.45 - 8.41 / 7.07 - 7.03 (AA'BB'; 4H, - pyridyl); 7.17 - 6.93 (m; 4H, ar.); 3.945 (t; J=6.9 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.88 (t; J=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.51 (quin; J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.10 (s; CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 164.2; 159.2; 149.5; 144.7; 135.5; 25 130.7; 130.6; 128.6; 128.5; 124.9; 124.6; 122.8; 115.7; 115.3; 108.4; 46.1; 27.2; 23.3; 10.5

Beispiel 5: 5-(4-Fluorphenyl)-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-1H- 30 pyrrolizin

3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1- carbonsäureethylester (Beispiel 1A, 2.63 g, 7.5 mMol) wird mit Iodwasserstoffsäure (57 %, 7.5 mL, 56 mMol HI) bei RT zunächst 35 gelöst. Das nach wenigen Minuten wieder auskristallisierte Hydroiodid wird durch Erwärmen auf 70°C wieder in Lösung ge- bracht und die Mischung für 2 h refluxiert. In dieser Zeit,

nach ca. 45 min und nach 1 h, werden jeweils 2 weitere Portionen HI (57 %, a 3mL, 45 mMol) zugesetzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit ist dc (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ether -THF 9:1) kein Edukt (rf=0.4) mehr nachweisbar. Zur Isolierung des Produktes (rf = 0.55) 5 wird der beim Abkühlen gebildete Niederschlag des kristallisierten Produkt-Hydroiodids abgesaugt, durch Abwaschen mit Wasser (3-mal 10 mL) von anhaftender HI gereinigt und getrocknet. An Hydroiodid werden 2.57 g (84.3 %) isoliert.

Isolierung der Base:

10 5-(4-Fluorphenyl)-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-hydroiodid (3.68 g, 9 mMol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) suspendiert und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) intensiv gerührt. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wird anschließend abgetrennt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Ether aufgenommen und die gebildeten Kristalle werden abgesaugt und getrocknet: 2.39 g.

Ausbeute: 80 %, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>; MW = 278.33

IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 1594, 1525, 1508, 1426, 1356, 1216, 833, 787; -

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm] = 8.38 - 8.35 / 7.11 - 7.09 (AA'BB'; 4H, -pyridyl); 7.31 - 7.24 (m; 2H, ar.); 7.11 - 7.02 (m; 2H, ar.); 6.15 (s; 1H); 3.89 (t; J=7.0Hz, CH<sub>2</sub>); 2.945 (t; J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>); 2.51<sup>9</sup> (quin; J=7.0Hz, CH<sub>2</sub>); -

25 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 160.0, 157.0, 149.2, 145.0, 137.7, 131.2, 131.1, 128.8, 122.0, 116.1, 115.6, 99.8, 45.9, 27.4, 24.5

Beispiel 6A: 3-(2-thienyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester

30

a) N-(2-thienyl-carbonyl)-prolin

35 L-Prolin (2.42 g, 21 mMol) wird in NaOH (5 %, 30 mL, 38 mMol) gelöst und die Lösung im Eisbad abgekühlt (5°C). Unter Rühren wird Thiophen-2-carbonsäurechlorid (2.93 g, 20 mMol) langsam (10-15 min) zugetropft, wobei die Temperatur 7°C nicht über-

schreiten sollte. Die Mischung wird 1h bei 5-7°C gerührt, die Kühlung entfernt und 1 h bei RT weitergerührt. Nach Ansäuern der Reaktionsmischung mit HCl (10%ig, 12 mL) setzt sich das Amid ölig ab. Das Öl wird mit Ethylacetat (300 mL) extrahiert, 5 die Ethylacetatphase mehrmals mit Wasser (200 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sicc.) und das Lösemittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand (4.16 g) wird mit heißem Wasser (20 mL) zweimal aufgeschlämmt, abgesaugt und mit Diisopropylether (10 mL) gewaschen. Die Substanz wird im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet 10 (dc: RP 18 / MeOH,  $rf=0.75$ ): 3.87 g.

Schmp.: 143.0°C, Ausbeute: 81.6%;  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$ ; MW = 237.23.  
IR (KBr):  $1/\lambda$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3091, 3078, 1717, 1601, 1524, 1439, 1406, 1262, 1240, 1195, 773, 757, 736; -  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 7.70 u. 7.68 (d;  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H) 7.62 u. 15 7.59 (d;  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 -7.12 (dd; 1H) 4.85-4.79 (m; 1H) 3.94-3.87 (m;  $\text{CH}_2$ ) 2.50 (m; 1H) 2.12 (m; 3H);

b) 3-(2-thienyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester

20 N-(2-thienyl-carbonyl)-prolin (4.69 g, 21 mMol) wird in Acetanhydrid (15 mL) bei 60°C gelöst (15 min), zur klaren Lösung wird 2-Brom-3-(4-pyridyl)-propensäureethylester (6.40 g, 25 mMol) zugegeben und die Mischung bei 90°C 16 h erwärmt, worauf 25 eine dc Probe ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Ethylacetat/THF 9:1) kein Edukt mehr anzeigt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (120 mL) versetzt und mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (80 mL) 15 min intensiv gerührt und mit Wasser (50 mL) verdünnt. Die Ethylacetatphase wird abgetrennt, die Wasserphase mit weiteren 30 3 Portionen Ethylacetat (150 mL) extrahiert, diese organischen Phasen vereint, mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lsg (50 mL) gewaschen und nach Trocknen ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  sicc.) im Vakuum eingeengt. Als Rückstand werden 8 g erhalten, die in wenig Ethylacetat gelöst und sc ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Ethylacetat/n-Hexan 2:1) gereinigt werden.

35 Fraktionen 6-12: enthalten die gesuchte Substanz, die aus Ether/Diisopropylether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet wird: 2,63 g.

Ausbeute: 37 %,  $C_{19}H_{18}N_2O_2S$ , MW = 338.43;

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>:)  $\delta$ [ppm] = 8.52 - 8.49 / 7.23 - 7.20 (AA'BB'; 4H, -pyridyl u. 1H; -thiophen); 6.925 (dd; J=3.6Hz, 1H); 6.75 (d; J=3.5Hz, 1H); 4.20 - 4.07 (m; 4H, CH<sub>2</sub>); 3.23 (t; J=7.5Hz, CH<sub>2</sub>); 2.575 (quin; J=7.3Hz, CH<sub>2</sub>); 1.173 (t; J=7.1Hz, CH<sub>3</sub>)

5 Fraktionen 13-15: Mischfraktion mit Produkt aus Beispiel 6B:  
0.23 g

Beispiel 6B: 3-(2-thienyl)-1-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-10 pyrrolizin-2-carbonsäureethylester

Aus SC-Reinigung des Beispiel 6A (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Ethylacetat/n-Hexan 2:1):

15 Fraktionen 19-30: enthält die stellungsisomere Verbindung, die ebenfalls aus Ether/Diisopropylether rein kristallisiert, abgesaugt und getrocknet wird: 0,19 g.

Fraktionen 31 - Ende: enthält Verbindung 6B verunreinigt mit N-(2-thienyl-carbonyl)-prolin.

Ausbeute: 2.7 %,  $C_{19}H_{18}N_2O_2S$ , MW = 338.43;

20  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>:)  $\delta$ [ppm] = 8.56 - 8.53 (AA'BB'; 2H, -pyridyl); 7.43 - 7.40 (d; J=3.1Hz, 1H, -thiophen); 7.30 - 7.29 (m; 3H, -pyridyl u.-thiophen); 7.12 - 7.08 (dd; J=3.7 Hz, 1H); 4.15 - 3.99 (m; 4H, CH<sub>2</sub>); 2.99 (t; J=7.3 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.53 (quin; J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>); 1.035 (t; J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

25 Beispiel 7: 3-(2-Thienyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäure

analog zu Beispiel 2:

30 3-(2-Thienyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 6A, 1.5 g, 4.4 mMol) wird in einer ethanolischen KOH (8 %, 15 mL, 21 mMol) 16 h bei 60°C gerührt, der Ethanol im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Wasser (40 mL) aufgeschlämmt und im Eisbad mit verd. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8%) 35 auf pH4 gebracht. Der gebildete rotbraune Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.17 g.

Schmp.: Zers.; Ausbeute: 85 %;  $C_{19}H_{15}FN_2O_2$ ; MW = 322.34.

IR (KBr):  $1/\lambda$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1676, 1604, 1567, 1420, 1305, 1196, 1012, 852, 702; -

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm] = 8.49 - 8.46 / 7.53 - 7.50 (AA'BB'; 4H, - 5 pyridyl); 7.335 (d;  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H, -thiophen); 7.00 (d;  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H); 6.81 (dd, 1H, -thiophen); 4.79 (s, OH) 4.07 (t;  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.28 (t;  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.585 (m;  $\text{CH}_2$ ).

Beispiel 8: 5-(2-Thienyl)-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-

10 pyrrolizin

3-(2-Thienyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäure (Beispiel 7, 0.2 g, 0.64 mMol) wird unter Argon in einem 10 mL Kolben durch Eintauchen in ein Metallbad auf 250°C erhitzt. Die  $\text{CO}_2$ -Entwicklung erfolgt sofort, die Substanz schmilzt auf und verfärbt sich schwarz. Nach dem Abkühlen wird die erstarrte, glasartige Schmelze in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) aufgenommen und über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (TSC, Baker) filtriert. Der Filterrückstand wird mit Diethylether eluiert. Das Eluat wird eingeengt und aus Ether / Diisopropylether in der Kälte kristallisiert: weiße Kristalle 0.04 g.

Ausbeute: 23 %;  $C_{15}H_{14}N_2S$ ; MW = 266.37.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm] = 8.44 - 8.41 / 7.27 - 7.24 (AA'BB'; 4H, - pyridyl); 7.385 (dd, 1H, -thiophen); 7.07 (d; 2H, -thiophen); 6.99-6.97 (d; 1H, -thiophen); 6.16 (s; 1H); 3.955 (t;  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.94 (t;  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.52 (quin;  $J=7.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ).

Beispiel 9A: 3-(5-Chlor-2-thienyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester

30

a) (5-Chlor-2-thienyl-carbonsäurechlorid

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure (4.0 g, 24.6 mMol) wird in Dichlorethan (10 mL) gelöst und Thionylchlorid ( $\text{SOCl}_2$ , 2,7 mL, 35 4.4 g, 37 mMol) zugegeben, nach Impfen mit einem Tropfen DMF wird der Ansatz auf 50°C (IT) erwärmt. Der Verlauf der Umsetzung wird dc ( $\text{SiO}_2$  / Ether: Produkt rf 0.8, Edukt rf 0.1-0.3)

verfolgt. Nach 1,5 h und nach 2,5 h wurde jeweils  $\text{SOCl}_2$  (5 Tropfen) zugefügt. Nach 4.5 h wird die hellgelbe Lösung am Rotavapor eingeengt und der Rückstand fraktionierend destilliert: bei 50 mbar wird bei der Übergangstemperatur 110°C 4.0 g Produkt (89.9 %) erhalten.

5 Ausbeute: 4.0 g (90%);  $\text{C}_5\text{H}_2\text{Cl}_2\text{OS}$ ; MW = 181.04.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 7.80 / 7.05 (AB; 2H,  $J_{(\text{AB})}$  = 4 Hz)

10 b) N-(5-Chlor-2-thienyl-carbonyl)-prolin

Zu einer im Eisbad auf 5°C gekühlten Lösung von L-Prolin (2.42 g, 21 mMol) in NaOH (5 %, 32 mL, 40 mMol) wird unter Rühren 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (3.62 g, 20 mMol) langsam (10-15 min) zugetropft, wobei die Temperatur 9°C nicht überschreitet. Die Mischung wird 30 min bei 5-7°C gerührt, dabei bildet sich langsam ein Niederschlag der durch Zugabe von Wasser (8 mL) wieder in Lösung gebracht wird. Der Ansatz wird noch 90 min bei RT gerührt. Nach Ansäuern der Reaktionsmischung mit HCl (10%ig, 12 mL, pH 3.5) setzt sich das Amid nach 20 30 min Rühren kristallin ab. Die Kristalle werden abgesaugt, mehrmals mit Wasser (200 mL) gewaschen und getrocknet: Kristallisat 1 = 2.61 g.

Die Mutterlauge wird mit HCl auf pH 1-2 angesäuert und der gebildete voluminöse Niederschlag ebenfalls abgesaugt und mit 25 Wasser neutral gewaschen und getrocknet: Kristallisat 2: 2.17 g.

Beide Kristallisate stellen die gesuchte Substanz dar: Gesamtausbeute 4.78 g.

Ausbeute: 92%;  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}$ ; MW = 259.71.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 8.50 (s; OH) 7.43 / 6.94 (AB; 2H, -thiophen,  $J_{(\text{AB})}$  = 4 Hz); 4.77 - 4.72 (m; 1H); 3.91 - 3.77 (m;  $\text{CH}_2$ ); 2.37 - 2.12 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ).

35 c) 3-(5-Chlor-2-thienyl)-2-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester

N-(5-Chlor-2-thienyl-carbonyl)-prolin (1.1 g, 4.2 mMol) wird in Acetanhydrid (3 mL) bei 50°C (IT) gelöst (15 min), zur klaren Lösung wird 2-Brom-3-(4-pyridyl)-propensäureethylester (1.29 g, 5.0 mMol zugegeben und die Mischung bei 90°C 22 h erwärmt, worauf eine dc Probe (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Ethylacetat/THF 9:1) kein Edukt mehr anzeigt.

Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (50 mL) und Wasser (50 mL) versetzt und 15 min intensiv gerührt. Die Phasen werden getrennt, die Wasserphase wird zur Verbesserung der Phasentrennung mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) versetzt und mit weiteren 3 Portionen Ethylacetat (150 mL) extrahiert.

Danach wird die Wasserphase mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg (50 mL) auf pH 7-8 abgestumpft und nochmals mit Ethylacetat (50 mL) extrahiert.

Die Ethylacetatphasen werden gesammelt und vereinigt, mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg (50 mL) und Wasser (50 mL) gewaschen und nach Trocknen (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sicc.) im Vakuum eingeengt. Als Rückstand werden 1.2 g erhalten, die in wenig THF gelöst und sc (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (300g)-Ether/THF 9:1) gereinigt werden.

Fraktionen 1-30: enthalten die gesuchte Substanz, die aus Ether/Diisopropylether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet wird: 0,6 g.

Ausbeute: 38 %, C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, MW = 372.88;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 8.54 - 8.51 / 7.30 - 7.28 (AA'BB'; 4H, -pyridyl); 6.75 / 6.53 (AB; 2H, -thiophen, J<sub>(AB)</sub> = 4 Hz); 4.20 - 4.04 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3.22 (t; J=7.5Hz, CH<sub>2</sub>) 2.59 (quin; J=7.3Hz, CH<sub>2</sub>); 1.17 (t; J=7.1Hz, CH<sub>3</sub>).

Beispiel 9B: 3-(5-Chlor-2-thienyl)-1-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-carbonsäureethylester

Aus SC-Reinigung des Beispiel 9A (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Ether/THF 9:1):

Fraktionen 35 - 60: enthält die stellungsisomere Verbindung, die ebenfalls aus Ether/Diisopropylether rein kristallisiert, abgesaugt und getrocknet wird: 0.11 g.

Ausbeute: 1.5 %, C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, MW = 372.88;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>:) δ[ppm] = 8.56 - 8.53 / 7.34 - 7.31 (AA'BB'; 4H, - pyridyl); 7.03 / 6.91 (AB; 2H, -thiophen, J<sub>(AB)</sub> = 4 Hz); 4.17 - 3.99 (q + t; 4H, CH<sub>2</sub>); 3.00 (t; J=7.3Hz, CH<sub>2</sub>); 2.545 (quin; J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>); 1.07 (t; J=7.1Hz, CH<sub>3</sub>).

5

Beispiel 10A: 5-(4-Fluorphenyl)-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-pyrrolo-[2,1-b]-thiazol-7-carbonsäureethylester

a) Thiazolidin-2-carbonsäure-ethylester

10

Glyoxalsäure-ethylester (50% in Toluol, 40.92 g, 0.2 Mol), verdünnt mit Toluol (15 mL), wird auf 5°C gekühlt, Cysteamin-hydrochlorid (22.72 g, 0.2 Mol) wird zugegeben und eine gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (8.7 % ig, 120 mL) langsam zugetropft (2 h). Die Temperatur wird während des Zutropfens unter 15°C gehalten. Das 2-Phasensystem wird über 16 h bei RT gerührt.

Die Reaktion wird mittels GC kontrolliert: HP17, 10 m, 0.53mm; Temp.: 120°C (0.5 min), 20°C / min, 180 °C (1 min), Inj 220°C, Det. 280°C; rt 2.57.

20 Danach wird die Toluolphase abgetrennt, die wässrige Phase (pH 7-8) mit Ether (150 mL) extrahiert. Toluolphase und Etherphase werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (sicc.) getrocknet und eingeengt und die ölichen Rückstände vereinigt: 26.9 g.

Ausbeute (roh): 83.5 %, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S, 161.22 g/mol;

25 IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 3303, 2980, 2939, 1733, 1672, 1516, 1443, 1369, 1282, 1182, 1026; -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>:) δ[ppm] = 4.92 (s, 1H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 3.66 (m, 1H); 3.10 - 2.95 (m, 2H); 2.90 - 2.78 (m, 1H); 2.44 (s, OH ); 1.305 (t, 3H, J=7.1Hz).

30

b) 3-(4-Fluorbenzoyl)-thiazolidin-carbonsäure-ethylester

Die Lösung von Thiazolidin-2-carbonsäure-ethylester (24.18 g, 0.15 Mol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) wird bei RT tropfenweise mit 35 der Lösung von 4-Fluorbenzoylchlorid (23.78, 0.15 Mol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) versetzt. Die Lösung erwärmt sich auf 38°C, das

Lösemittel beginnt zu sieden und HCl wird freigesetzt. Unter Erwärmung wird 4 h am Rückfluss gehalten.

Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wird mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lsg (100 mL) ausgerührt (30 min) mit Wasser (50 mL) gewaschen und abgetrennt. Sie wird 5 über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (sicc.) getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird aus Diisopropylether (30 mL) kristallisiert, die Kristalle mit Diisopropylether (25 mL) gewaschen und getrocknet: 34.07 g.

Ausbeute: 80.2 %,  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{S}$ , MW = 283.32;  
10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 7.52 (m; 2H, ar.); 7.17 - 7.05 (m; 2H, ar.); 4.30 - 4.20 (q;  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3.98-3.87 (m;  $\text{CH}_2$ ); 3.32 - 3.19 (m; 1H); 3.09 - 2.98 (m; 1H); 1.305 (t;  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

c) 3-(4-Fluorbenzoyl)-thiazolidin-carbonsäure

15 3-(4-Fluorbenzoyl)-thiazolidin-carbonsäure-ethylester (28.33 g, 0.1 Mol) wird in ethanolischer KOH (5 % ig, 165 mL, 0.15 Mol) suspendiert und die Mischung anschließend für 2 h auf 50°C (IT) erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Wasser (100 mL) und verd. Phosphorsäure (8%, 150 mL) angesäuert (pH 2-3). 20 Ausgefallene Salze werden durch Zugabe von Wasser (150 mL) wieder in Lösung gebracht. Diese wässrige Lösung wird mit Diethylether (500 mL) extrahiert, die etherischen Extrakte werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (sicc.) 25 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Diisopropylether (40 mL) kristallisiert: 24.87 g.

Ausbeute: 97.5 %,  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_3\text{S}$ , MW = 255.27;  
10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 8.64 (s; 1H, OH); 7.59 - 7.53 (m; 2H, ar.); 7.19 - 7.09 (m; 2H, ar.); 5.64 (s;  $\text{CH}$ ); 3.98 - 3.92 (m;  $\text{CH}_2$ ); 3.36 - 3.24 (m;  $\text{CH}_2$ ); 3.11-3.01 (m;  $\text{CH}_2$ ).

d) 5-(4-Fluorphenyl)-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-pyrrolo-[2,1-b]-thiazol-7-carbonsäureethylester

35 Die bei 90°C erhaltene klare Lösung von 3-(4-Fluorbenzoyl)-thiazolidin-carbonsäure (12.76 g, 0.05 Mol) in Acetanhydrid (60 mL) wird mit 2-Brom-3-(4-pyridyl)-propensäureethylester

(13.8 g, 54 mMol) versetzt und 4 d bei 80°C (IT) gerührt. Die schwarz gefärbte Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und nach Abkühlen mit MeOH (10 mL) versetzt. Nach vollständiger Reaktion restlichen Acetanhydrids wird nochmals im Vakuum 5 eingeengt und der Rückstand (30 g) in der Wärme in MeOH (7 mL) vollständig gelöst. Bei RT kristallisiert Produkt 10 A (DC: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ethylacetat/n-Hexan 6:4; rf = 0.45) aus. Der Kristallbrei wird abgesaugt, die Kristalle gesammelt (2.6 g) und die Mutterlauge zur Gewinnung einer weiteren Kristallfraktion 10 (2.16 g) kalt gestellt (0°C): 4.42 g (24 %). Die Mutterlauge wird nach Filtration mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) verdünnt und über wenig Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Das Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) nachgewaschen und die Eluate eingeengt: 5.78 g (Mischung aus Produkt A, rf = 0.45 und B, rf = 0.5). 15 Die gelb gefärbten Kristalle der beiden Kristallfraktionen werden mit wenig kaltem MeOH gewaschen und getrocknet: Ausbeute: 24 %, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, MW = 368.43; IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 3066, 2992, 2786, 1722, 1692, 1627, 1520, 1377, 1226, 1147, 820, 596; - 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>:) δ[ppm] = 8.57 - 8.55 / 7.33 - 7.30 (AA'BB'; 4H, -pyridyl); 7.47 - 7.40 (m; 2H, ar.); 7.18 - 7.10 (m; 2H, ar.); 4.11 - 3.99 (q + t; 4H, CH<sub>2</sub>); 3.69 (t; J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 0.98 (t; J=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

25 Beispiel 10B: 5-(4-Fluorphenyl)-7-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-pyrrolo-[2,1-b]-thiazol-6-carbonsäureethylester

Aus der unter Beispiel 10 A erhaltenen Mischung (5.78 g) aus Produkt A (rf = 0.45) und B (rf = 0.5) werden durch SC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 30 mit dem Eluenten Ethylacetat/n-Hexan (6:4) wenige Fraktionen reinen Produktes 10 B erhalten:

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, MW = 368.43; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>:) δ[ppm] = 8.44 - 8.41 / 7.36 - 7.33 (AA'BB'; 4H, ar.); 7.11 - 7.00 (m; 4H, ar.); 4.28 - 4.15 (m; 4H); 3.77 - 35 3.70 (m; 2H); 1.275 (t; CH<sub>3</sub>, J=7.1 Hz).

Beispiel 11: 5-(4-Fluorphenyl)-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-pyrrolo-[2,1-b]-thiazol-7-carbonsäure

Die Verbindung des Beispiele 10 A (1.0 g, 2.7 mMol) wird  
5 durch Kochen unter Rückfluss in ethanolischer KOH (10 %, 10  
mL, 18 mMol) in 4 h vollständig gespalten (dc). Die ethanoli-  
sche Lauge wird im Vakuum eingeengt, der salzartige Rückstand  
in Wasser (40 mL) aufgenommen und der Alkaliüberschuss mit  
10  $H_3PO_4$  (8 %) soweit neutralisiert (pH 4-5), dass die Suspension  
keine gallertige Konsistenz annimmt. Der Feststoff wird abge-  
saugt, mit Wasser gewaschen und 24 h im evakuierten Exsiccator  
über  $P_2O_5$  getrocknet: 0.87 g hellgelbes Pulver  
Schmp. 210.5 °C, Ausbeute: 94.6 %;  $C_{18}H_{13}FN_2O_2S$ , MW = 340.38;  
IR (KBr):  $1/\lambda$  ( $cm^{-1}$ ) = 3399, 1672, 1599, 1534, 1494, 1228,  
15 1160. -

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO /  $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 8.55 - 8.52 / 7.91 - 7.87  
(AA'BB'; 2H, -pyridyl); 7.50 - 7.43 (m, 2H); 7.19 - 7.10 (m,  
2H); 4.14 (t;  $J=7.1Hz$ ,  $CH_2$ ); 3.83 (t;  $J=7.2Hz$ ,  $CH_2$ ); -  
 $^{13}C$ -NMR ( $d_6$ -DMSO /  $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 165.3, 164.6, 159.7, 148.5,  
20 142.7, 140.2, 134.6, 131.5, 131.4, 130.5, 127.22, 127.15,  
122.8, 114.8, 114.4, 47.3, 34.4.

Beispiel 12: [5-(4-Fluorphenyl)-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-pyrrolo-[2,1-b]-thiazol-7-yl]-methanol

25 Die Verbindung des Beispiele 10 A (0.37 g, 1.0 mMol) wird in  
abs. THF (7 mL) bei 50°C gelöst und mit der Lösung von Na-bis-  
methoxyethoxy-aluminiumhydrid in Toluol (Vitride®, 70%ig,  
0.80 mL, 2.8 mMol) 7 h bei 55°C gehalten. Der Hydridüberschuss  
30 wird nach dem Abkühlen im Eisbad mit wenig Wasser zersetzt und  
die Suspension bis zur vollständigen Bildung des Niederschla-  
ges gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser bis  
zur neutralen Reaktion der Waschphase gewaschen: 0.27 g.  
Ausbeute: 82 %,  $C_{18}H_{15}FN_2OS$ , MW = 326.40;  
35  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$  /  $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 8.76 - 8.55 / 7.59 - 7.55  
(AA'BB'; 4H, -pyridyl); 7.51 - 7.44 (m; 2H, ar.); 7.20 - 7.11

(m; 2H, ar.); 4.49 (s; CH<sub>2</sub>); 4.17 (t; J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.73 (t; J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>).

5 Beispiel 13: 5-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyrrolo-[2,1-b]-thiazol

Die Verbindung des Beispiels 12 (2.05 g, 6.3 mMol) wird in einer Mischung aus abs. Acetonitril (16 mL), Eisessig (1.6 mL) und wenig abs. DMF bei 50°C in Lösung gebracht, Natriumiodid 10 (2.35 g, 15.7 mMol) wird zugegeben und anschließend Trimethylsilylchlorid (TMSCl, 1.6 mL, 1.37 g, 12.7 mMol) zugetropft. Die Temperatur des Ansatzes wird 2 h bei 50°C gehalten. Es

wird

15 Eisessig (1.6 mL) und Zinkpulver (2.87 g, 44 mMol) in drei Portionen zugesetzt und 16 h bei 80°C gerührt. Die Mischung wird abgekühlt, mit wenig Wasser versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in THF aufgenommen und mit THF über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 g) eluiert. Aus dem nach Abdampfen 20 des THF erhaltenen Rückstand (1.4 g) wird mit Aceton 0.6 g hellgelbe Substanz (94 %; HPLC: RP 18; Acetonitril / NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> Puffer 70:30) erhalten, die aus MeOH in der Wärme umkristallisiert wird: 0.43 g hellgelbes Pulver.

Schmp. 208 °C; Ausbeute: 23 %, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>S, MW = 310.4; 25 IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 1596, 1557, 1533, 1499, 1420, 1361, 1303, 1226, 1158, 1098, 1053, 989, 852, 822, 735, 721, 529; - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 8.57 (2H, -pyridyl); 7.35 - 7.27 (m; 4H, -pyridyl u. ar.); 7.19 - 7.10 (m; 2H, ar.); 4.12 (t; J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.72 (t; J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.23 (s; CH<sub>3</sub>). 30 <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO / CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 164.6, 159.7, 147.7, 145.2, 132.6, 131.0, 130.8, 129.8, 127.5, 121.4, 119.4, 116.0, 115.6, 113.3, 47.9, 35.3, 12.8.

35 Beispiel 14: 5-(4-Fluorphenyl)-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyrrolo-[2,1-b]-thiazol

5-(4-Fluorphenyl)-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-pyrrolo-[2,1-b]-thiazol-7-carbonsäure (Beispiel 11, 120 mg, 0.35 mMol) wird unter Argon in einem Ölbad zunächst 2 h bei 140°C und anschließend 3 h bei 180°C erhitzt. Der braunrote Schmelzkuchen wird 5 nach Abkühlen auf RT mit wenig EtOH digeriert. Die ungelöste, rotbraune Substanz wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet: 0.07 g.

Ausbeute: 67 %,  $C_{17}H_{13}FN_2S$ , MW = 296.37;  
 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 8.46 - 8.43 / 7.64 - 7.61 (AA'BB'; 4H, -pyridyl); 7.44 - 7.37 (m; 2H, ar.); 7.20 - 7.11 (m; 2H, ar.); 6.67 (s; CH); 4.35 (t;  $J=7.2$  Hz,  $CH_2$ ); 3.95 (t;  $J=7.2$  Hz,  $CH_2$ ).

Beispiel 15A: 3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-1-carbonsäure-ethylester

15

a) 1-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-2-carbonsäure

D,L-Pipecolinsäure (16.15 g, 0.125 Mol), gelöst in NaOH (5 %, 200 mL, 0.25 Mol) wird bei 5°C (Eisbadkühlung) tropfenweise 20 mit 4-Fluorbenzoësäurechlorid (19.83 g, 0.125 Mol) versetzt, der sich nach 1 h bildende Brei wird vor weiterer Säurechlorid-Zugabe mit Wasser (50 mL) verflüssigt. Der Ansatz wird 4 h bei 10-15°C gerührt.

Durch Zugabe von Wasser (220 mL) wird der gebildete Niederschlag fast vollständig in Lösung gebracht (pH = 8 - 9) und mit Ether (160 mL) werden die Reste des Säurechlorids und anderer neutraler Verunreinigungen entfernt. Aus der alkalischen Wasserphase wird durch Zugabe von HCl (10%ig) das gewünschte Produkt abgeschieden bis pH 2 erreicht ist. Die HCl-saure Suspension wird mit Ether (300 mL) extrahiert, die Etherphase abgetrennt, getrocknet ( $Na_2SO_4$  sicc.) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand (8% 4-Fluorbenzoësäure) wird aus Ether (20 mL) kristallisiert: 28.67 g.

Ausbeute: 72 %,  $C_{13}H_{14}FNO_3$ , MW = 251.3;  
35  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 8.30 (br; 1H, OH); 7.50 - 7.35 (m; 2H, ar.); 7.20 - 7.00 (m; 2H, ar.); 5.50 (m; 1H,  $CH_2N$ ); 4.70 - 4.4

(m; 1H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 3.75 - 3.60 (m; 1H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 3.35 - 3.15 (m; 1H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 2.45 - 2.30 (m; 1H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>); 1.9 - 1.3 (m; 4H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>).

5 b) 3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-  
indolizin-1-carbonsäure-ethylester

1-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin-2-carbonsäure (17.6 g, 0.07  
Mol) wird bei 80°C in Acetanhydrid (45 mL) gelöst und anschlie-  
ßend 2-Brom-3-(4-pyridyl)-propensäureethylester (22.4 g,  
10 0.087 Mol). Eine starke CO<sub>2</sub>-Entwicklung ist nach ca 10 min be-  
endet. Die Reaktionsmischung wird 20 h bei 130°C (Reflux) ge-  
halten. Nach dem Abkühlen werden CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) und Wasser  
(50 mL) zugegeben und 10 min kräftig gerührt, anschließend die  
15 Phasen getrennt. Die Wasserphase wird nochmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden  
mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg (50 mL) neutral gewaschen, getrocknet  
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc.) und eingeengt. Es verbleiben 29.26 g Rohprodukt.  
Die saure Wasserphase wird mit NaOH alkalisiert, wobei sich  
schwarze Klumpen absetzen, die in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) teils löslich  
20 sind und Reste der gesuchten Verbindung enthalten.  
Rückstand dieser CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase und Rohproduktfraktion werden  
vereinigt (30 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) aufgenommen und sc an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
(2300 g) mit Ether / THF (9:1) gereinigt:  
Fraktionen 4-12: 12.5 g Produkt 15 A, das aus Diisopropyle-  
25 ther/n-Hexan (10 mL, 1:1) kristallisiert. Die Kristalle werden  
abgesaugt und getrocknet: 9.3 g (36.6%).  
Ausbeute: 9.3 g (36.6 %) C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; MW = 364.42.  
30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 8.39 - 8.36 / 7.04 - 7.02 (AA'BB'; 4H, -  
pyridyl); 7.13 - 6.93 (m; 4H, ar.); 4.12 (q; J=7.11 Hz, CH<sub>2</sub>);  
3.705 (t; J=3 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.21 (t; J=2 Hz, CH<sub>2</sub>); 1.98-1.85 (m, 2  
CH<sub>2</sub>, 4H); 1.09 (t; J=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

Beispiel 15B: 3-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-5,6,7,8-  
tetrahydro-indolizin-2-carbonsäure-ethylester

35

SC Reinigung der Verbindung aus Beispiel 15A, b)

Trennung auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$ - Ether /THF 9:1: Fraktionen 13 - 19: 2.35 g Substanz 15B.

Kristalle aus Diisopropylether/n-Hexan (1 mL, 1:1): 1.66 g.

Ausbeute: 6.6 %;  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$ ; MW = 364.42.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta[\text{ppm}]$  =: 8.50 - 8.45 (AA', 2 H, pyridinyl); 7.45 - 7.37 (m, 2H, ar.); 7.30 - 7.15 (m, 4H, ar. + BB' pyridinyl); 3.80 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 3.65 - 3.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.75 - 2.65 (m, 2H  $\text{CH}_2$ ); 1.80 - 1.60 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 0.757 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

10  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}]$  = 164.10, 162.09 (d,  $J = 243.4$  Hz), 148.80, 143.29, 135.61, 132.840 (d,  $J = 8.4$  Hz), 128.58, 127.816 (d,  $J = 3.3$  Hz), 124.91, 117.61, 114.91 (d,  $J = 21.4$  Hz), 111.33, 58.96, 44.35, 22.71, 22.34, 19.93, 13.52.

15 Beispiel 16: [3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-1-yl]-methanol

Die Lösung von 3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-1-carbonsäure-ethylester (Beispiel 15 A, 2.55 g, 7 mMol) in Abs. THF (15 mL) wird bei RT unter Argon tropfenweise mit der Lösung von  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$  in Toluol (Vitride<sup>R</sup> 70%, 2.9 mL, 10 mMol) versetzt und der Ansatz 24 h bei 40°C bis zum vollständigen Verschwinden des Eduktes (dc  $\text{Al}_2\text{O}_3$ /Ethylacetat: Edukt  $rf = 0.8$ ; Produkt  $rf = 0.5$ ) gerührt. 20 Hydridüberschuss wird durch Zugabe von Wasser (2 mL) zerstört, anschließend wird THF im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die Ethylacetatphase wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion der Waschphasen gewaschen (60 mL). Die Ethylacetatphase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sicc. getrocknet und eingengegnet: es bleibt ein Rückstand von 2.15 g.

30 Ausbeute: 95 %;  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$ ; MW = 322.4.

IR (KBr):  $1/\lambda$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3243, 2946, 1600, 1534, 1511, 1221, 994, 840, 579; -

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta[\text{ppm}]$  = 8.40 - 8.37 / 7.15 - 7.12 (AA'BB'; 4H, - pyridyl); 7.17 - 7.12 (m; 2H, ar.); 7.07 - 6.98 (m; 2H, ar.); 4.55 (s;  $\text{CH}_2$ ); 3.80 - 3.70 (m;  $\text{CH}_2$ ); 3.00 - 2.90 (m;  $\text{CH}_2$ ); 1.95 - 1.90 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ).

Beispiel 17: [3-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-2-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin]

5 Die Mischung von [3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-1-yl]-methanol (Beispiel 16, 3.52 g, 11 mMol) mit Iodwasserstoffsäure (57 %, 20 mL, 0.15 Mol) wird auf 100°C erhitzt und der Reaktionsverlauf dc (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ether) kontrolliert. Nach 45 min ist kein Edukt (rf = 0.2) mehr nachweisbar (Produkt: rf = 0.7).

10 Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (100 mL) versetzt, mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung ausgerührt und mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung entfärbt und anschließend mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetatphase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet und eingedengt. Der Rückstand wird sc (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ether/THF 9:1) gereinigt: Fraktion 4-11 liefert 1.6 g Produkt, das aus Diisopropylether kristallisiert: 1.02 g

Ausbeute: 30.4 %; C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>; MW = 306.4.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm] = 8.40 - 8.36 / 7.00 - 6.97 (AA'BB', 4H, -pyridyl); 7.18-7.11 (m; 2H, ar.); 7.04 - 6.96 (m; 2H, ar.); 3.75 - 3.70 (m; CH<sub>2</sub>); 2.83 - 2.78 (m; CH<sub>2</sub>); 2.08 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 1.95 - 1.85 (m; 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); -  
20 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 164.5, 159.6, 149.1, 144.5, 132.6, 132.4, 128.6, 128.2, 128.1, 126.9, 124.6, 119.9, 115.7, 115.3, 11.9, 44.4, 23.8, 22.0, 20.9.

Beispiel 18: 3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin

30 3-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-1-carbonsäure-ethylester (Beispiel 15A, 2.92 g, 8 mMol) und Iodwasserstoffsäure (57%, 16.0 mL, 27 g, 120 mMol) werden bei 60°C gemischt und auf 120°C temperiert. Das zunächst abgeschiedene Hydroiodid löst sich in der Hitze wieder (10 min).  
35 Der Reaktionsverlauf wird dc (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ether/THF 9:1) kontrolliert. Nach 30 min ist die Umwandlung vollständig (Edukt rf = 0.6; Produkt rf = 0.8). Die Mischung wird im Eisbad abgekühlt.

Der gebildete Niederschlag des kristallisierten Hydroiodids wird abgesaugt, durch Waschen mit Wasser (6-mal 5 mL) von anhaftender HI gereinigt und im Vakuum getrocknet (Exsiccator,  $P_2O_5$ ). An Hydroiodid werden 2.68 g (79.5 %) isoliert.

5 Die Mutterlauge der Kristallisation wird mit NaOH neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wird mit  $Na_2S_2O_3$ -Lösung entfärbt und anschließend mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetatphase wird über  $Na_2SO_4$  sicc. getrocknet und eingeengt: 0.44 g Produkt (Base).

10 Isolierung der Base:

5-(4-Fluorphenyl)-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-hydroiodid (2.68 g, 9.2 mMol) wird in  $CH_2Cl_2$  (150 mL) suspendiert und mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung (40 mL) intensiv gerührt. Die  $CH_2Cl_2$ -Phase wird anschließend abgetrennt, mit  $Na_2SO_4$  15 sicc getrocknet und im Vakuum bis auf ein geringes Volumen (5 mL) eingeengt. Die gebildeten Kristalle werden mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet: 1.66 g.

Ausbeute: 72.2 %,  $C_{19}H_{17}FN_2$ ; MW = 292.36

20  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm] = 8.32 - 8.29 / 7.01 - 6.98 ( AA'BB', 4H, -pyridyl); 7.30 - 7.21 (m; 2H, ar.); 7.16 - 7.06 (m; 2H, ar.); 6.21(s; 1H); 3.70 - 3.64(m,  $CH_2$ ); 2.91 - 2.85 (m;  $CH_2$ ); 1.98 - 1.80 (m; 4H,  $CH_2-CH_2$ ); -

25  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 165.0, 160.1, 149.3, 144.2, 132.8, 132.6, 130.4, 126.1, 128.5, 128.4, 121.6, 119.2, 116.1, 115.7, 104.2, 44.3, 23.6, 23.4, 20.9.

Beispiel 19A: 2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester

30 a) 1-(Pyridin-4-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-benzylester

L-Prolin-benzylester-hydrochlorid (2.42 g, 0.01 Mol) gelöst in Pyridin (80 mL) wird bei 3°C (Eisbadkühlung) portionsweise mit Isonicotinsäurechlorid-Hydrochlorid (1.78 g, 0.01 Mol) 35 versetzt, wobei sich die IT auf 10°C erhöht. Nach Entfernen des Eisbades wird 5 h gerührt, wobei sich der Ansatz grünlich verfärbt.

Überschüssiges Pyridin wird am Rotavapor entfernt und der erhaltenen Rückstand zwischen Wasser (40 mL) und Ether verteilt. Nach Abtrennen der Etherphase wird die Wasserphase mit Ether (60 mL) extrahiert. Die Etherphasen werden gesammelt, mit Wasser (20 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sicc.) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet: 2.96 g.

Ausbeute: 85 %,  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ , MW = 310.36;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 8.72 - 8.69 / 7.43 - 7.40 (AA'BB', 4H, -pyridyl); 7.37 (s; 5H); 5.260 / 5.188 (AB,  $J_{AB} = 12.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4.765 - 4.695 (m,  $\text{CH}_X$ , 1H); 3.610 - 3.395 (m, 2H,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ); 2.140 - 1.875 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{CH}_X$ ).

b) 1-(Pyridin-4-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure

15 1-(Pyridin-4-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-benzylester (4.0 g, 11.5 mMol) wird bei RT in einem Gemisch aus THF und Ethanol abs. (1:1, 30 mL) gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle (10%, 0.7 g) versetzt. Anschließend wird dreimal evakuiert und 20 das Vakuum durch Wasserstoff aus einem Ballon ersetzt. Die Mischung wird 16 h bei atm und RT hydriert. Die Reaktionsmischung enthält daraufhin kein Edukt mehr (dc  $\text{Al}_2\text{O}_3$  / n-Hexan Ethylacetat (1:1); Edukt:  $rf = 0.2-0.4$  und Produkt:  $rf = 0.0$ ). Die Produktlösung wird vom Katalysator entfernt (G4), im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet, 2.95 g (>100%), Gehalt nach gc ca. 60 % ig.

c) 2-Brom-3-(4-fluorphenyl)-propensäure-ethylester

30 Unter Lichtausschluss wird Brom-carbethoxymethylen-triphenylphosphoran (Beispiel 1A, b; 9.0 g, 21 mmol) in Toluol (60 mL) in Lösung gebracht und anschließend die Lösung von 4-Fluorbenzaldehyd (2.48 g, 20 mMol) in Toluol (9 mL) zugesetzt. Die Lösung wird im Dunkeln 16 h bei RT gerührt, im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Ether (40 mL) versetzt und die dabei abgeschiedenen Kristalle werden mit Ether (2x10 mL) gewaschen.

Die gesammelten Etherlösungen werden im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand (7.82 g) mit einem Ether/n-Hexan-Gemisch (1:1, 5 mL) versetzt. Dabei ungelöst zurückbleibender Niederschlag wird abgetrennt und mit Ether/n-Hexan-Gemisch (1:1) gewaschen. Beim Einengen verbleiben hier noch 6.06 g Rückstand die sc (SiO<sub>2</sub>, Ether/n-Hexan 1:1) gereinigt werden: Die gesuchte Substanz erscheint in den Fraktionen 1-2: gelbbraunes Öl, 4,72 g.

5 Ausbeute: 99.6 %; C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrFO<sub>2</sub>; MW = 273.10.; -

10 IR (NaCl): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 2983, 1724, 1601, 1508, 1261, 1235, 1195, 1161, 1040, 833; -

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 8.18 (s; 1H); 7.91 - 7.84 (m, 2H, ar.); 7.16 - 7.07 (m; 2H, ar.) 4.36 (q; J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>); 1.38 (t; J=7.1Hz, CH<sub>3</sub>); -

20 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 163.4 (d, J = 250 Hz), 163.2, 139.4, 138.7, 132.4 (d, J = 9 Hz), 129.9, 115.55 (d, 24 Hz), 112.9, 62.7, 15.1.

d) 2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester

Eine Gemisch aus 1-(Pyridin-4-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (Beispiel 19A, b; 60 %, 1.5 g, 4.1 mMol), 2-Brom-3-(4-fluorphenyl)-propensäure-ethylester (Beispiel 19A, c; 1.0 g, 4 mmol) und Acetanhydrid (10 mL) werden in einem auf 150°C temperierten Ölbad 21 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Einengen im Vakuum (Rotavapor) scheiden sich Nadeln ab. Die eingeengte Kristall-Suspension wird mit Ether/Ethylacetat (1:2) versetzt und die Kristalle abgesaugt. Die Mutterlauge wird vollständig eingeengt und der Rückstand sc (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- Ether /THF 9:1) gereinigt:

Fraktionen 3-5: Produkt 19 A, das aus Ether kristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt und getrocknet: 0.12 g.

Ausbeute: 8.5 %, C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; MW = 350.4.

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm] = 8.45 - 8.42 / 6.97 - 6.94 (AA'BB'; 4H, - pyridyl); 7.23 - 7.15 / 7.02 - 6.93 (AA'BB'; 4H, ar.); 4.20 -

4.09 (q,  $\text{CH}_2\text{O}$ ; + t,  $\text{CH}_2$ , 4H); 3.23 (t;  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H); 2.58 (quin;  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.18 (t;  $J=7.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )

5 Beispiel 19B: 1-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-2-carbonsäureethylester

SC Reinigung der Verbindung aus Beispiel 19A, d)

Trennung auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$ - Ether /THF 9:1: Fraktionen 7 - 20, Kristalle aus Ether: 0.05 g.

10 Ausbeute: 3 %;  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ ; MW = 350.4.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta[\text{ppm}]$  = 8.67 - 8.64 / 7.40-7.37 (AA'BB'; 4H, pyridyl); 7.39-7.32 / 6.98- 6.93 (m; 4H, ar.); 3.97 (t; 2H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ); 2.94 (t; 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 2.62 - 2.48 (m; 2H); 0.975 (t;  $J=7.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

15

Beispiel 20: [2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-yl]-methanol

Unter Argon wird 2-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 19A, 0.15 g, 0.43 mMol) in abs. THF (4 mL) gelöst und bei  $40^\circ\text{C}$  unter Feuchtigkeitsausschluss Natrium-dihydrido-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminat-Lösung (Vitride <sup>®</sup>, 70 % in Toluol, 0.9 mL, 4.5 mMol) in 4 Portionen in jeweils 1 stündigen Abstand zugetropft. 1 h nach der letzten Zugabe ist dc ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  - Ethylacetat/n-Hexan 3:7) kein Edukt mehr nachzuweisen. Daraufhin lässt man abkühlen. Die Reaktionslösung wird zwischen Wasser (20 mL) und Ethylacetat (20 mL) verteilt, durch HCl (3 %) wird die Wasserphase auf pH 6-7 neutralisiert. Die Phasen werden getrennt, die Wasserphase wird 3-mal mit Ethylacetat (20 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigte organischen Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sicc getrocknet und im Vakuum eingeengt: 0.21 g.

Ausbeute: > 100 %;  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$ ; MW = 308.36.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta[\text{ppm}]$  = 8.41 - 8.38 / 7.05 - 7.01 (AA'BB'; 4H, -pyridyl); 7.26 - 7.20 (m; 2H, ar.); 7.04 - 6.97 (m; 2H, ar.); 4.47 (s;  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.12 (t;  $J=7.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.01 (t;  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.57 (quin;  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Beispiel 21: 6-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-5-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

5 a) 2-Ethyl-1-pyrrolin

In einem 1 L 3-Halskolbenkolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wird Natriumhydrid (60 % in Paraffin, 36 g, 0.9 Mol) in abs. THF (180 mL) suspendiert und die Suspension für 10 min unter schwachem Rückflusskochen erwärmt. Die Mischung von Propionsäureethylester (33.7 g, 0.33 Mol) und 1-Vinyl-2-pyrrolidon (33.34 g, 0.3 Mol) in abs. THF (35 mL) werden zur siedenden Suspension getropft (10 min) und durch Erwärmen 3.5 h unter Rühren am Rückfluss gehalten.

15 Nach Abkühlung auf 10°C (Eisbad) wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (300 mL) der Natriumhydridüberschuss vernichtet (Cave! H<sub>2</sub>) und neutralisiert und zum Austreiben des freiwerdenden Ammoniaks wird die inzwischen 30°C warme Mischung noch 10 min intensiv gerührt. Die abgeschiedene THF-Phase wird abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet und eingeengt. Die sich auf der Ölphase abscheidende Paraffinschicht wird dekantiert. Die erhaltene rohe, ölige Produktfraktion (3-Propionyl-1-vinyl-2-pyrrolidon, 51,2 g, ca 92 %) wird ohne weitere Reinigung zur Herstellung des 2-Ethyl-1-pyrrolin herangezogen:

20 25 Siedep.=140.20°C (760 Torr), Ausbeute: 102 %, C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>, MW = 167.21.

IR (NaCl): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 2955, 2925, 2854, 1698, 1633, 1456, 1427, 1387, 1327, 1273, 1114, 979; -

30 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): d (ppm) = 7.08 - 6.95 (CH); 4.52 - 4.42 (CH<sub>2</sub>); 3.74 - 3.67 (CH); 3.60 - 3.41 (CH<sub>2</sub>); 3.13 - 2.96 (CH); 2.69 - 2.51 (CH<sub>2</sub>); 2.23 - 2.09 (CH); 1.08 (t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>).

35 <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>): d (ppm) = 205.3 (C=O), 168.4 (C=O), 129.1 (C-H), 95.6 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (C-H), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 7.3 (CH<sub>3</sub>)

In einem 3-Halskolben-Kolben mit Tropftrichter und Wasserabscheider mit Rückflusskühler wird HCl (20 %, 300 mL) zum

schwachen Sieden erhitzt. Aus dem Tropftrichter wird eine Lösung des rohen 3-Propionyl-1-vinyl-2-pyrrolidon (40.4g, 240 mMol) in THF (60 mL) zugetropft (10 min) und die Ansatzmischung bei 100 °C (IT) gehalten. Das am Wasserabscheider gesammelte Acetaldehyd/THF-Gemisch (47 mL) wird verworfen. Die Mischung wird 6 h bei dieser Temperatur gehalten, abgekühlt und mit Ether (200 mL) extrahiert. In der Kälte (5-10 °C) wird aus der HCl-sauren Wasserphase das 2-Ethyl-1-pyrrolin durch Alkalisieren auf pH 9-10 abgeschieden. Das abgeschiedene Öl wird in Diethylether (150 mL) aufgenommen und die Wasserphase wird mit Diethylether (300 mL) extrahiert. Die Etherphasen werden vereint, getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) und bei schwachem Vakuum (240 mmHg, 45 °C) eingeengt. Man erhält 18.4 g 2-Ethyl-1-pyrrolin als gelbgefärbtes Öl (ca 94 %).

Siedep.=109.5 (760 mmHg); Ausbeute: 79 %,  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}$ , MW = 97.16.  
IR (NaCl):  $1/\lambda$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2969, 2937, 2870, 1644, 1462, 1454, 1431, 1371, 1300, 1144, 1093, 1019, 961; -  
 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): d (ppm) = 3.38 - 3.76 (m;  $\text{CH}_2$ ); 2.52 - 2.34 (m; 2  $\text{CH}_2$ ); 1.89 (quin.;  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,8$  Hz); 1.15 (t;  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,6$ Hz);  
 $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): d (ppm) = 179.8, 60.5, 36.9, 26.8, 22.4, 10.6.

b) 6-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

In einem 500 mL Kolben gibt man zum öligen Ethyl-1-pyrrolin (17.55 g, 180 mMol) in Anteilen 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-1-ethanon (19.53 g, 90 mMol) wobei man zwischen den Zugaben das exotherm reagierende Gemisch abkühlt. Die Mischung der Reaktionskomponenten wird im Ölbade (100 °C) unter Rühren erhitzt (30 min). Der Reaktionsverlauf wird dc überwacht.

Die abgekühlte Mischung wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL) versetzt und abgeschiedene Salze im Scheidetrichter mit zwei Portionen HCl (3 %, 40 mL) ausgewaschen. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wird mit Wasser (50 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sicc.) und eingeengt. Als Rückstand bleiben 14.04 g 6-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin als braunes zähes Öl (ca. 90 %). Ausbeute: 72 %;  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}$ , MW = 215.27.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): d (ppm) = 7.39 - 7.30 (m, 2H, F-ar.); 7.08 - 6.98 (m, 2H, F-ar.); 6.67 (s, 1H, 5-H); 3.954 (t; 2H, CH<sub>2</sub>, J=7 Hz); 2.801 (t; 2H, CH<sub>2</sub>, J=7 Hz); 2.487 (quin.; CH<sub>2</sub>, J=7 Hz); 2.125 (s; 3H, CH<sub>3</sub>);

5 <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>): d (ppm) = 161.04 (d, C-F, J=242 Hz), 135.58 (d, J=2.0 Hz), 133.51 (d, J=2 Hz), 128.87 (d, J = 7.5 Hz); 127.65; 115.025 (d, J = 20.9 Hz); 111.11 (Pyrrol-C-H); 106.71; 46.47; 27.44; 23.14; 10.86.

10 c) 4-[2-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolizin-3-yl]-4H-pyridin-1-carbonsäureethylester

Die Lösung von 6-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (1.72 g, 8.0 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55 mL) wird zunächst bei 0°C (Eisbad) mit Pyridin (1.6 mL, 1.58 g, 20 mMol) und tropfenweise mit der Lösung von Chlorameisensäureethylester (2.1 g, 19.5 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) versetzt (10 min). Nach Temperaturanstieg auf 3-6°C wird das Kühlmittel entfernt und bei RT 1 h gerührt, danach 15 min auf Siedetemperatur (36 °C) erwärmt. Anschließend und nach einer weiteren Stunde Rückflusskochen werden jeweils 2 weitere Portionen Pyridin (je 0.8 mL, 10 mMol) und Chlorameisensäure (je 1.05 g, 10 mMol) zugetropft und nach insgesamt 3 h die Reaktion abgebrochen. Die dunkel gefärbte Ansatzlösung wird auf Eiswasser (100 mL) gegossen, 15 min gerührt und anschließend die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit Wasser (50 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc.) und eingeengt. Als Rückstand verbleiben 2.69 g dunkles Öl (91.9 % roh) das noch Reste nicht umgesetzten 6-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizins enthält und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Ausbeute: 91 %; C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; MW = 366.44.

35 d) 6-(4-Fluorphenyl)-7-methyl-5-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

In die bei RT erhaltene Lösung der Dihydropyridin-Verbindung aus Beispiel 21, c (1.83 g, 5 mMol) in tert-Butanol (30 mL) wird Kalium-tert.-Butylat (3.36 g, 30 mMol) gegeben und zu-  
5 nächst 1 h unter Luftzutritt bei RT, danach 1 h unter Reflux intensiv gerührt. Die Lösung wird eingeengt, der Rückstand mit Wasser (40 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (100 mL) extra-  
hiert. Die Ethylacetat-Phase wird mit Wasser (20 mL) gewa-  
schen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sicc.) und eingeengt. Der Versuch  
10 diesen Rückstand (1.03 g) aus Ether (3 mL) zu kristallisieren gelang nicht.

Die Reinigung der Substanz erfolgte sc ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Ether):

Der aus Fraktionen 33-42 erhaltene Rückstand kristallisiert aus Ether: 0.14 g.

15 Ausbeute: 10 %;  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2$ ; MW = 292.36

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm] = 8.40 - 8.37 / 7.00-6.97 (AA'BB'; 4H, -pyridyl); 7.20 - 7.11 (m; 2H, ar.); 7.06 - 6.96 (m; 2H, ar.); 4.10 (t;  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 2.885 (t;  $J=9.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 2.54 (quin;  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.99 (s;  $\text{CH}_3$ ).

20

Beispiel 22: 6-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

a) 1-Fluor-4-(2-nitrovinyl)-benzol

25

Die Mischung von 4-Fluorbenzaldehyd (12.4 g, 0.1 Mol), wasser-  
freiem Ammoniumacetat (7.8 g, 0.101 Mol) und Nitromethan  
(8.1 mL, 9.15 g, 0.15 Mol) in Eisessig (68 mL) werden 3.5 h  
zum Rückfluss ( $110^\circ\text{C}$ ) erhitzt. Die abgekühlte Mischung wird  
30 mit Eiswasser (80 mL) versetzt, worauf braune Nadeln auskri-  
stallisieren. Nach Kaltstellen in einem Eisbad für 30 min wer-  
den die Kristalle abgesaugt, mit Wasser (60 mL) gewaschen und  
im Vakuum (Exsiccator) über  $\text{P}_2\text{O}_5$  16 h getrocknet: 13.2 g (81.8 %).

35 Die Kristalle werden aus Essigsäure (50%, 130 mL) in der Wärme  
umkristallisiert: die in der Kälte kristallisierenden schwach

hellgrünen Kristalle (2 Fraktionen) werden mit Wasser (60 mL) gewaschen und wie oben getrocknet: 9.76 g, und 1.09 g, Ausbeute: 67 % (10.8 g),  $C_8H_6FNO_2$ ; MW = 167.14 IR (KBr):  $1/\lambda$  ( $cm^{-1}$ ) = 3111, 1637, 1595, 1501, 1341, 1230, 5 1164, 965, 827, 515; -  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 8.02 - 7.96 (d, 1H,  $J=13.7Hz$ , -  $C_bH=CH_aNO_2$ ); 7.60-7.50 (m, 3H, ar. +  $-C_bH=CH_aNO_2$ ); 7.20 - 7.11 (t, 2H,  $J=8.5Hz$ , ar.).

10 b) 6-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin

1-(Pyridin-4-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (Beispiel 19A, b; 60 %, 2.0 g, 5.5 mMol) bei 80°C gelöst in Acetanhydrid(16 mL) wird mit 1-Fluor-4-(2-nitrovinyl)-benzol (1.32 g, 7.9 mMol) versetzt und auf 130°C (IT) erhitzt. Bei 110°C beginnt die Freisetzung von  $NO_2$  und  $CO_2$ , die nach 60 min beendet ist. Nach insgesamt 2 h bei 110 -130°C lässt man den Ansatz abkühlen und für 16 h bei RT stehen.  
Die Mischung wird zwischen Wasser (70 mL) und Ethylacetat (50 mL) verteilt, die organische Phase abgetrennt, die  $H_2O$ -Phase mit Ethylacetat extrahiert (100 mL) und die vereinigte Ethylacetat-Phase getrocknet ( $Na_2SO_4$  sicc.) und eingeengt. Die Isolierung des Produktes erfolgt über SC ( $Al_2O_3$ , Ether): Fraktionen 17 - 60, ( $rf = 0.5$ ): Rückstand aus Diisopropylether 25 kristallisiert, 0.32 g (Nadeln, 2. Kristallisationsfraktion aus der Mutterlauge 0.1 g).

Ausbeute: 16.6 % (0.32 g),  $C_{18}H_{15}FN_2$ ; MW = 278.33 IR (KBr):  $1/\lambda$  ( $cm^{-1}$ ) = 3111, 1637, 1595, 1501, 1341, 1230, 1164, 965, 827, 515; -  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm] = 8.49 - 8.45 / 7.13 - 7.10 (AA'BB'; 4H, - pyridyl); 7.25 - 7.17 (m; 2H, ar.); 6.99 - 6.90 (m; 2H, ar.); 6.03 (s; H, pyrrolizin-C5-H); 4.06 (t;  $J=7.0Hz$ ,  $CH_2$ ); 2.95 (t;  $J=7.3Hz$ ,  $CH_2$ ); 2.54 (quin;  $J=7.2Hz$ ,  $CH_2$ ); -  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 164.0, 159.2, 150.0 140.6, 139.6, 35 132.8, 132.7, 130.1, 130.0, 128.3, 122.8, 115.6, 115.2, 120.1, 46.9, 27.5, 24.5.

Beispiel 23: 7-(4-Fluorphenyl)-3,3-dimethyl-8-pyridin-4-yl-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[2,1-b][1,3]-thiazin

5 a) 4-(4-Fluorphenyl)-3-pyridin-4-yl-5H-furan-2-on

Zur Suspension von 4-Pyridylessigsäure-Hydrochlorid (25.9 g, 0.15 Mol) in wasserfreiem MeOH (150 mL) wird die Lösung von K-tert.-Butylat (33.7 g, 0.3 mMol) in MeOH (220 mL), die unter 10 Eiskühlung bereitet wird, zugetropft. Nach 1 h Rühren bei RT wird der Methanol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand der Kaliumsalze in DMF abs. (250 mL) aufgenommen. 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-ethanon (23.9 g, 0.11 Mol) wird in Portionen (5 g) eingerührt und die Mischung 2 h bei RT weitergerührt. Da- 15 nach wird auf Wasser gegossen (1.5 L) und mit CHCl<sub>3</sub> (250 mL) 30 min ausgerührt und die CHCl<sub>3</sub>-Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Die abgetrennte Wasserphase wird mit CHCl<sub>3</sub> (300 mL) extrahiert, und die vereinigten CHCl<sub>3</sub>-Extrakte mit Wasser (200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet und eingeengt. Der 20 dunkelgrüne halbkristalline Rückstand wird mit EtOH (50 mL) digeriert, die Kristalle abgesaugt, mit EtOH (20 mL) gewaschen und getrocknet: 18.8 g gelbgrüne Kristalle.  
Schmp. 157.0 °C; Ausbeute: 50 %, C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>; MW = 255.25;  
IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 1746, 1647, 1602, 1509, 1233, 1161, 25 1037, 827, 839; -  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 8.68 - 8.64 (m, 2H, AA' pyridyl.); 7.38 - 7.26 (m, 4H, BB' pyridyl. + F-ar.); 7.14 - 7.05 (m, 2H, F-ar.); 5.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); -

30 b) 4-(4-Fluorphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-3-pyridin-4-yl-1,5-dihydro-pyrrol-2-on

Äquimolare Mengen an Neopentanolamin (3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propylamin, 36.3 g, 0.35 Mol) und Eisessig (21.0 g, 0.35 Mol) 35 werden unter Wärmetonung homogen gemischt und die noch warme Mischung durch Einsenken in ein temperiertes Ölbad auf 105 °C (IT) erhitzt. In diese Neopentanolammoniumacetat-Schmelze wird

4-(4-Fluorphenyl)-3-pyridin-4-yl-5H-furan-2-on (17.8 g, 0.07 Mol) in 4 Portionen eingerührt (15 min) und das Reaktionsgemisch noch 1.5 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Ethylacetat (50 mL) 5 versetzt und intensiv gerührt (30 min). Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet.: 12.3 g.

Ausbeute: 52 %,  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$ ; MW = 340.40

IR (KBr):  $1/\lambda$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3410, 1662, 1598, 1506, 1381, 1228, 10 1049, 831; -

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm] = 8.63 - 8.59 (m, 2H, AA' pyridyl.); 7.351 - 7.225 (m, 4H, BB' pyridyl. + F-ar.); 7.085 - 6.995 (m, 2H, F-ar.); 4.44 (s, 2H, C-5- $\text{CH}_2$ ); 3.40 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.27 (br, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 1.88 (br, OH), 1.00 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

15

c) 7-(4-Fluorphenyl)-3,3-dimethyl-8-pyridin-4-yl-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[2,1-b][1,3]-thiazin

4-(4-Fluorphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-3-pyridin-20 4-yl-1,5-dihydro-pyrrol-2-on (5.1 g, 15 mMol) und Phosphorpen-tasulfid ( $\text{P}_2\text{S}_5$ , 2.5 g, 11.2 mMol) werden innig verrieben und die Verreibung anschließend im Ölbad unter Argon 3 h auf 210°C erhitzt. Die erstarrte glasartige Masse wird in Ethylacetat 25 (40 mL) und NaOH (10 %, 40 mL) aufgelöst. Die Ethylacetatphase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sicc.) und eingeengt. Der Rückstand (3.8 g) wird sc (SiO<sub>2</sub>/Ethylacetat) gereinigt:

Der aus Fraktion 2 ( $rf = 0.9$ ) erhaltene Rückstand kristallisiert aus Diisopropylether: 0.6 g.

30 Ausbeute: 11.8 %,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{S}$ ; MW = 338.45

IR (KBr):  $1/\lambda$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432, 1964, 1597, 1535, 1498, 1385, 1212, 1164, 991, 840, 816, 591, 517; -

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm] = 8.465 - 8.430 (m, 2H, AA' pyridyl.); 7.262 - 7.05 (m, 4H, BB' pyridyl. + F-ar.); 7.00 - 6.935 (m, 2H, F-ar.); 6.71 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 3.70 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.80 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.22 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); -

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel Int. [%]) = 340 (9), 339 (28), 338 (100), 282 (8), 281 (30).

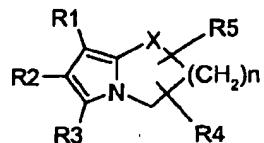
Beispiel 24: 7-(4-Fluorphenyl)-3,3-dimethyl-8-pyridin-4-yl-

5 3,4-dihydro-2H-pyrrolo[2,1-b][1,3]-oxazin

4-(4-Fluorphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-3-pyridin-4-yl-1,5-dihydro-pyrrol-2-on (Beispiel 23, b; 2.55 g, 7.5 mMol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) wird mit Pyridin (2.82 g, 35.6 mMol) und anschließend tropfenweise mit Methansulfonsäurechlorid (3.84 g, 33.8 mMol) versetzt und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Wasser (20 mL) wird zugegeben und nach 15 min Rühren werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wird zunächst mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet und eingeengt. Der erhaltene Rückstand (1.9 g, 51 %) des Dimethansulfonates (+ Monomethansulfonat) wird in methanolischer KOH (25 mL, 2N) aufgenommen und 16 h unter Argon zum Rückfluss erhitzt. Danach wird mit halbgesättigter Kochsalz-Lösung (150 mL) verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (0.8 g) wird aus Diisopropylether kristallisiert, die Kristalle abgesaugt und im Vakuum getrocknet: 0.3 g Kristalle.  
Schmp. 173.0 °C, Ausbeute: 12.4 %, C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O; MW = 322.39  
IR (KBr): 1/λ (cm<sup>-1</sup>) = 2962, 2870, 1599, 1549, 1505, 1389, 1217, 1142, 1006, 992, 823, 835, 809, 580; -  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm] = 8.371 - 8.340 (m, 2H, AA' pyridyl.); 7.262 - 7.10 (m, 4H, BB' pyridyl. + F-ar.); 7.05 - 6.90 (m, 2H, F-ar.); 6.19 (s, 1H, CH=); 3.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.185 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); -  
GC-MS (70 eV) m/e=322(100%); 293(>10%), 238.

Patentansprüche

1. 4-Pyridyl- und 2,4-Pyrimidinyl-substituierte Pyrrolderivate und ihre Anwendung in der Pharmazie der Formel



worin

einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für 4-Pyridyl, 2,4-Pyrimidyl oder 3-Amino-2,4-pyrimidin steht, das gegebenenfalls durch ein oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert ist,

10 der zweite der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für Phenyl oder Thienyl steht, das gegebenenfalls durch ein oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert ist, und der dritte der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für H, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>OH oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

15 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen;

X für CH<sub>2</sub>, S oder O steht und

n für 1 oder 2 steht,

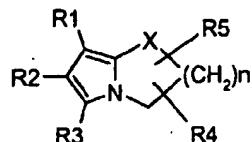
20 und die optischen Isomere, physiologisch verträglichen Salze und physiologisch leicht hydrolysierbaren Ester davon.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei der zweite der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für Fluor- oder Chlor-substituiertes Phenyl oder Thienyl steht.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei der zweite der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für 4-Fluorphenyl oder 5-Chlor-thien-2-yl steht.

4. Verbindungen der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der dritte der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für CO<sub>2</sub>H steht.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin die Variablen die folgenden Bedeutungen haben:



5

X	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
CH <sub>2</sub>	1	CO <sub>2</sub> Et	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	4-Pyridyl	CO <sub>2</sub> Et	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CO <sub>2</sub> H	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub> OH	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CH <sub>3</sub>	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	H	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CO <sub>2</sub> Et	4-Pyridyl	2-thienyl-	H	H
CH <sub>2</sub>	1	4-Pyridyl	CO <sub>2</sub> Et	2-thienyl-	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CO <sub>2</sub> H	4-Pyridyl	2-thienyl-	H	H
CH <sub>2</sub>	1	H	4-Pyridyl	2-thienyl-	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CO <sub>2</sub> Et	4-Pyridyl	5-Cl-2-thienyl-	H	H
CH <sub>2</sub>	1	4-Pyridyl	CO <sub>2</sub> Et	5-Cl-2-thienyl-	H	H
S	1	CO <sub>2</sub> Et	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
S	1	4-Pyridyl	CO <sub>2</sub> Et	4-F-Phenyl	H	H
S	1	CO <sub>2</sub> H	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
S	1	CH <sub>2</sub> OH	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
S	1	CH <sub>3</sub>	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
S	1	H	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	2	CO <sub>2</sub> Et	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	2	4-Pyridyl	CO <sub>2</sub> Et	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	2	CH <sub>2</sub> OH	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	2	CH <sub>3</sub>	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	2	H	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CO <sub>2</sub> Et	4-F-Phenyl	4-Pyridyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	4-F-Phenyl	CO <sub>2</sub> Et	4-Pyridyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub> OH	4-F-Phenyl	4-Pyridyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CH <sub>3</sub>	4-F-Phenyl	4-Pyridyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	H	4-F-Phenyl	4-Pyridyl	H	H
S	2	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
O	2	4-Pyridyl	4-F-Phenyl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	1	Phenyl	4-F-Phenyl	4-Pyridyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	Phenyl	2,4-Pyrimidyl	CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub>	1	4-F-Phenyl	2,4-Pyrimidyl	CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CH <sub>3</sub>	4-F-Phenyl	2,4-Pyrimidyl	H	H
CH <sub>2</sub>	1	Phenyl	3-Amino-2,4-Pyrimidyl	CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub>	1	4-F-Phenyl	3-Amino-2,4-Pyrimidyl	CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub>	1	CH <sub>3</sub>	4-F-Phenyl 3-	Amino-2,4-Pyrimidyl	H	H

PRINTABLE COPY

6. Pharmazeutisches Mittel enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Zusatzstoffen.  
5
7. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.  
10
8. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person die einer derartigen Behandlung bedarf, eine immunmodulierend wirkende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Menge einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 verabreicht.  
15

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. August 2001 (09.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/57042 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 487/04, A61K 31/395, C07D 513/04, 471/04, 498/04, A61P 43/00 // (C07D 487/04, 209:00, 209:00) (C07D 513/04, 277:00, 209:00) (C07D 471/04, 221:00, 209:00) (C07D 513/04, 279:00, 209:00) (C07D 498/04, 265:00, 209:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/01011

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. Januar 2001 (31.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 04 157.4 1. Februar 2000 (01.02.2000) DE



(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCKLE GMBH [DE/DE]; Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRIEGEL, Hans-Günter [DE/DE]; Ulmer-Str. 6/7, 89134 Blaustein (DE). LAUFER, Stefan [DE/DE]; Karlstrasse 65/2, 89143 Blaubeuren (DE). TOLLMANN, Karola [DE/DE]; Rittergasse 1, 89143 Blaubeuren (DE). TRIES, Susanne [DE/DE]; Hauffstr. 2, 89584 Ehingen (DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitsöller, Kinzebach & Partner, Sternwartstr. 4, 81679 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 27. Dezember 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 4-PYRIDYL-AND 2,4-PYRIMIDINYL-SUBSTITUTED PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE IN PHARMACY

**A3** (54) Bezeichnung: 4-PYRIDYL- UND 2,4-PYRIMIDINYL-SUBSTITUIERTE PYRROLDERIVATE UND IHRE ANWENDUNG IN DER PHARMAZIE

**WO 01/57042** (57) **Abstract:** The invention concerns 4-pyridyl- and 2,4-pyrimidinyl-substituted pyrrole derivatives of formula (1) and their use in pharmacy, wherein the variables have the meaning cited in the description. The compounds according to the invention have immunomodulating and/or cytokine release-inhibiting effect and are hence useful for the treatment of diseases associated with disorders of the immune system.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung 4-Pyridyl- und 2,4-Pyrimidinyl-substituierte Pyrrolderivate und ihre Anwendung in der Pharmazie der Formel (1), worin die Variablen die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfundungsgemässen Verbindungen besitzen immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 01/01011

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 C07D487/04 A61K31/395 C07D513/04 C07D471/04 C07D498/04  
 A61P43/00 // (C07D487/04, 209:00, 209:00), (C07D513/04, 277:00,  
 209:00), (C07D471/04, 221:00, 209:00), (C07D513/04, 279:00, 209:00),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 32972 A (MERCKLE GMBH) 7 December 1995 (1995-12-07) cited in the application page 13, line 23 -page 14, line 3; claim 1 -----	1,6
A	US 5 583 148 A (RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 10 December 1996 (1996-12-10) column 1 -column 2 -----	1,6



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2001

Date of mailing of the international search report

13/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/01011

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**IPC 7 (C07D498/04, 265:00, 209:00)**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2001

Date of mailing of the international search report

BEST AVAILABLE COPY

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/01011

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9532972 A	07-12-1995	DE	4419247 A	07-12-1995
		AU	2673095 A	21-12-1995
		CA	2191746 A	07-12-1995
		EP	0763037 A	19-03-1997
		FI	964773 A	27-01-1997
		JP	10506370 T	23-06-1998
		NO	965095 A	29-11-1996
US 5583148 A	10-12-1996	US	5942535 A	24-08-1999
		AU	5938390 A	17-01-1991
		EP	0479951 A	15-04-1992
		JP	5501103 T	04-03-1993
		WO	9100093 A	10-01-1991

**BEST AVAILABLE COPY**

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01011

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
 IPK 7 C07D487/04 A61K31/395 C07D513/04 C07D471/04 C07D498/04  
 A61P43/00 // (C07D487/04, 209:00, 209:00), (C07D513/04, 277:00,  
 209:00), (C07D471/04, 221:00, 209:00), (C07D513/04, 279:00, 209:00),

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95 32972 A (MERCKLE GMBH) 7. Dezember 1995 (1995-12-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 13, Zeile 23 -Seite 14, Zeile 3; Anspruch 1 ---	1,6
A	US 5 583 148 A (RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 10. Dezember 1996 (1996-12-10) Spalte 1 -Spalte 2 ---	1,6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiteilhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
6. August 2001	13/08/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Van Bijlen, H

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01011

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 (C07D498/04, 265:00, 209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweitlängst er scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*'8' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. August 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01011

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9532972 A	07-12-1995	DE	4419247 A	07-12-1995
		AU	2673095 A	21-12-1995
		CA	2191746 A	07-12-1995
		EP	0763037 A	19-03-1997
		FI	964773 A	27-01-1997
		JP	10506370 T	23-06-1998
		NO	965095 A	29-11-1996
		US	5942535 A	24-08-1999
-----	-----	-----	-----	-----
US 5583148 A	10-12-1996	AU	5938390 A	17-01-1991
		EP	0479951 A	15-04-1992
		JP	5501103 T	04-03-1993
		WO	9100093 A	10-01-1991